

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Universitätsklinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. W. Oelkers)

**TSH-REZEPTOR-ANTIKÖRPER UND
SUPPRESSIONSTEST AM ENDE EINER
THYREOSTATISCHEN THERAPIE**

UNTERSUCHUNG ZUM KLINISCHEN VERLAUF DES MORBUS BASEDOW

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
KLAUS BADENHOOP
aus Berlin

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Universitätsklinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. W. Oelkers)

TSH-REZEPTOR-ANTI-KÖRPER UND SUPPRESSIONSTEST
AM ENDE EINER THYREOSTATISCHEN THERAPIE
UNTERSUCHUNG ZUM KLINISCHEN VERLAUF DES MORBUS BASEDOW

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
KLAUS BADENHOOP
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. H. Schleusener

Korreferent: Prof. Dr. U. Hopf

Gedruckt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 31.10.1984

FÜR ULLA

T S H - Rezeptor - Antikörper und Suppressionstest am Ende einer thyreostatischen Therapie

1.0	Einleitung	5
2.0	Patienten und Methodik	11
2.1	Patientenkollektiv	11
2.2	Radioliganden - Rezeptor - Assay	13
2.3	Suppressionstest	14
2.4	Statistische Methoden	15
3.0	Ergebnisse	16
3.1	Ergebnisse am Ende der Therapie	16
	Korrelation von TBIAb und Suppressionstest	
3.2	Der Suppressionstest als prognostischer Parameter	18
3.2.1	Suppressionstest und klinischer Verlauf (2 Monate)	18
3.2.2	Suppressionstest und klinischer Verlauf (10 Monate)	20
3.3	TBIAb als prognostischer Parameter	22
3.3.1	TBIAb und klinischer Verlauf (2 Monate)	22
3.3.2	TBIAb und klinischer Verlauf (10 Monate)	24
3.4	Kombination von Suppressionstest und TBIAb	26
3.4.1	Kombination von Suppressionstest und TBIAb bei Therapieende - Verlauf nach 2 Monaten	26
3.4.2	Kombination von Suppressionstest und TBIAb bei Therapieende - Verlauf nach 10 Monaten	28
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	30
4.0	Diskussion	31
5.0	Zusammenfassung	44
6.0	Literatur	45

1. Einleitung

Der spontan remittierende und rezidivierende Verlauf des Morbus Basedow ist seit über 150 Jahren bekannt (1-3). Ätiologie und Pathogenese sind immer noch nicht ausreichend geklärt.

Zur Ätiologie wurden vielfältige Hypothesen aufgestellt, wie z.B. Mikroben (42-45) oder psychosoziale Ursachen (44, 46-49). Diese Hypothesen konnten nicht belegt werden.

In der Pathogenese wurde eine unkontrollierte TSH - Sekretion durch den Hypophysenvorderlappen angenommen (4). Auch dies konnte nicht bestätigt werden.

Ein erster Hinweis für eine Beteiligung des Immunsystems bei Morbus Basedow kam 1911 von Papazolu. Sie zeigte eine Komplementbindungsreaktion bei Inkubation von Schilddrüsenextrakten mit Basedow-Seren und erbrachte den ersten, wenn auch unspezifischen Hinweis für eine Antigen - Antikörperreaktion bei Morbus Basedow (3a).

1956 beschrieben Adams und Purves zuerst einen "abnormen Schilddrüsenstimulator" (50). Daraufhin erfolgte eine Konzentration auf den immunologischen Bereich der Basedow-Forschung.

Kriss konnte nachweisen, daß es sich bei den schilddrüsenstimulierenden Substanzen um Immunglobuline der Gruppe G handelt (51), die als Antikörper gegen den TSH-Rezeptor gerichtet zu sein scheinen (52-56).

1961 konnte McKenzie (6) in vivo die Stimulation von Mäuseschilddrüsen demonstrieren; in diesem Bio-Assay wurde der Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS, 4, 5, 7-14) nachgewiesen.

Es folgten andere Nachweisverfahren mit unterschiedlicher Nomenklatur: LATS-Protector (15), TSI (16), HTACS (17), TSAb (62), TDA (65), TBII (66) und TBIA (68). Diese unterschiedlichen Nomenklaturen repräsentieren jeweils ein bestimmtes Versuchs-System. Während z.B. TSI und TSAb die Stimulation der Schilddrüse anhand der Aktivierung des Adenylat-Zyklase-Systems messen,

bedeuten TDA, TBIA und TBIAb Antikörperaktivitäten, die die physiologische Bindung des TSH an seinen Rezeptor verhindern.

Während inzwischen nicht mehr bezweifelt wird, daß der Morbus Basedow eine Autoimmunerkrankung darstellt, in dessen Verlauf den TSH-Rezeptor-Antikörpern eine pathogenetische Bedeutung zuzumessen ist, herrscht weiterhin Unklarheit über das Antigen und seine Präsentation.

Die Präsentation von Antigenen wurde bisher nur B-Lymphozyten und Makrophagen zugeschrieben. Denn sie besitzen Zelloberflächenglykoproteine, die von Genen der HLA-DR Region kodiert werden (156).

Die Arbeitsgruppe von Bottazzo und Doniach konnte zeigen, daß Schilddrüsenepithel unter dem Einfluß von Mitogenen bei Kulturbedingungen HLA-DR Antigene exprimieren können (157).

Kürzlich wiesen sie in einzelnen Follikelgruppen bei 20 von 26 Basedow-Schilddrüsenpräparaten die HLA-DR-Expression nach, indem sie mit Immunfluoreszenz und monoklonalen Antikörpern eine nicht polymorphe Region des DR-Moleküls markierten (154).

Dies veranlaßte Bottazzo zu der Hypothese, daß die Schilddrüsenfollikel selbst das Antigen dem T-Lymphozyten präsentieren können (155).

Da diese Autoantigene selten von T-Zellen registriert werden (wegen ihrer auf ein bestimmtes Gewebe beschränkten Lokalisation und niedriger Konzentration im Blut), ist es unwahrscheinlich, daß die T-Zellen die Antigene tolerieren würden.

Auf diese Weise könnte die Induktion von autoreaktiven T-Zellen geschehen. Er verbindet diese Hypothese mit der vagen Assoziation von Virusinfektionen und Autoimmunerkrankungen und der Tatsache, daß Antikörper lange vor dem Ausbruch der Erkrankung bestehen können, zur folgenden hypothetischen Abfolge des Krankheitsgeschehens:

Eine lokale Virusinfektion, die zur Interferon-Produktion führen kann (Interferon ist der stärkste Stimulus für DR-Expression), oder andere regionale Gewebefaktoren, die zur DR-Expression führen, haben die Präsentation von

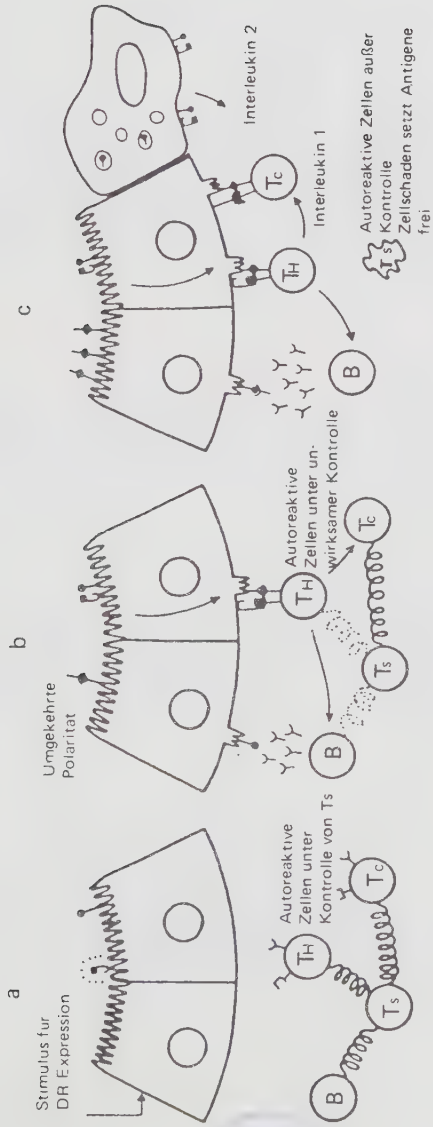


Abb. 1

zu Abbildung 1 (modifiziert nach Bottazzo (155))

Drei Stadien der Einleitung einer Autoimmunerkrankung am Beispiel der Schilddrüse.

- a) In genetisch nicht anfälligen Individuen bei Abwesenheit von externen Stimuli besteht eine normale Polarität der Antigene, keine DR-Expression und deshalb keine Autoimmunität. Externe Faktoren können DR induzieren (9), aber ohne Umkehrung der Polarität kann die Antigenpräsentation (J) nicht wirksam sein. Suppressor T-Zellen (T_s) halten andere Lymphozyten unter Kontrolle (lllll).
- b) In genetisch prädisponierten Individuen können externe Faktoren DR-Expression und DR-Polymorphismus bewirken. Umgekehrte Polarität von Epithelzellen - Antigen erlaubt DR-Präsentation und Autoantigen-Präsentation an T Helfer Zellen. T_H induzieren B-Lymphozyten zur Autoantikörperproduktion (Y).
- c) Mit Abnormität der T-Suppressor-Zellfunktion (? organspezifisch) wird ein Organschaden klinisch manifest. Infiltration von Makrophagen, Freisetzung von vielen Autoantigenen und nachfolgend anderen Autoantikörpern setzen die Krankheit fort.

B	= B-Lymphozyt
T_s	= T - Suppressorzelle
T_H	= T - Helferzelle
T_c	= cytotoxische T-Zelle

Autoantigenen zur Folge und anschließend die Induktion von autoreaktiven T-Zellen. Der Suppressorzelldefekt, bisher als primäres Geschehen in der Pathogenese diskutiert (143), könnte im Lichte dieser Gedanken nur sekundär wirken (155) (Abb. 1). Dies sind hypothetische Gedanken.

Klinisch relevant ist die Häufigkeit des Nachweises der TSH-Rezeptor-Antikörper mit den verschiedenen Bestimmungsmethoden. Sie liegt zwischen 54% und 100% bei Patienten mit unbehandelter Basedow-Hyperthyreose (6, 15-17, 62, 65, 66, 68). Die Korrelation dieser Nachweisverfahren untereinander erscheint fraglich (15, 16, 19, 20, 22, 82), wird von anderen Autoren (18, 68 69) bei einem Teil der Patienten bejaht.

Während inzwischen die Hauptaufgabe dieser TSH-Rezeptor-Antikörper in der Diagnostik zur Unterscheidung zwischen Morbus Basedow und anderen nicht immunogenen Formen der Hyperthyreose gesehen wird (57, 58), wurde schon 1970 (78) untersucht, ob die Antikörperbestimmung für prognostische Fragestellungen beim spontanen Verlauf des Morbus Basedow herangezogen werden kann.

Da die medikamentöse Therapie des Morbus Basedow rein symptomatisch ist und wahrscheinlich den zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismus nicht beeinflusst (58), wird die Dauer dieser Therapie willkürlich festgesetzt und beträgt heute meistens zwölf Monate oder länger. Es ist deshalb von großer klinischer Bedeutung, nach Absetzen der Therapie die Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko von den anderen unterscheiden zu können, um sie gegebenenfalls einer ablativen Therapie oder zumindest engmaschigen klinischen Kontrollen zu unterziehen.

Geeignete prognostische Parameter werden schon lange gesucht. Zunächst wurden solche Parameter vor Beginn der Therapie gesucht. Art und Größe der Struma wurde dazu herangezogen (23-30, 108, 109). Eine knotig veränderte Struma, andererseits eine diffusvergrößerte mit dem zusätzlichen Merkmal "Schwirren" wies auf eine erhöhte Rezidivneigung hin. Ebenso wurde das Symptom "Schwitzen" (23) gesehen.

Von anderen Autoren (30, 108, 109) wurde kein Zusammenhang zwischen Strumagröße und Rezidivneigung gesehen.

Während diese klinischen Merkmale schwer objektivierbar sind, lag es nahe, nach Laborparametern für eine Rezidivneigung zu fahnden. Dabei fanden Parameter Beachtung, die vor, aber auch während und am Ende einer thyreostatischen Therapie gemessen werden konnten.

Ein Rezidivrisiko wurde für die Patienten angenommen, die vor Therapiebeginn einen hohen Thyreoglobulin- und T_3 -Spiegel aufwiesen (31), und eher ausgeschlossen, wenn die Thyreoglobulinspiegel im Laufe der Therapie abnahmen (32). Andere widersprachen diesen Berichten, da die Überlappung der Thyreoglobulinspiegel zwischen Rezidiv- und Remissionsgruppen zu stark war, um eindeutige prognostische Aussagen zu machen (33-35).

Übereinstimmend wird beurteilt, daß dem TRH-Test unter der thyreostatischen Therapie keine prognostische Bedeutung zukommt (36-40).

Es erscheint also äußerst schwierig, die Dauer einer thyreostatischen Behandlung so zu begrenzen, daß man dem Patienten danach mit einem hohen Maß von Sicherheit eine längerdauernde Remission vorhersagen könnte.

Seit den sechziger Jahren wurde zur Beantwortung dieser Frage verstärkt der Suppressionstest herangezogen. 1955 wurde er von Werner (84) in die Schilddrüsendiagnostik eingeführt. Dieser Test macht sich die Regulation der Jodaufnahme in die Schilddrüsenzelle durch das TSH zunutze (41). Bei supprimiertem TSH (z.B. durch vorherige Einnahme von Trijodthyronin oder Thyroxin) ist die Jodaufnahme in der Schilddrüse unterdrückt, bei Werner noch gemessen 24 Stunden nach oraler Gabe von ^{131}J . Inzwischen hat dieser Test einige Modifikationen erfahren und ist in Europa als modifizierter Suppressionstest nach Alexander (87) in die Literatur eingegangen.

Im folgenden soll die Korrelation des Suppressionstestes und des TBIAb am Ende der thyreostatischen Therapie untersucht werden. Des weiteren soll geprüft werden, ob einer von beiden oder beide eine prognostische Aussagekraft im Hinblick auf Remission oder Rezidiv beim Morbus Basedow besitzen.

2. Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

55 Patienten, die bei Diagnose der Hyperthyreose ein positives TBIAb aufwiesen, wurden für 12 Monate thyreostatisch behandelt. Routinediagnostik vor Therapiebeginn beinhaltete Schilddrüsenhormon - Bindungsindex, T_4 - RIA, T_3 - RIA, TRH-Test und Schilddrüsenzintigramm (durchgeführt in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikum Steglitz). Alle Patienten wiesen eine diffuse Speicherung im Szintigramm auf.

Die thyreostatische Therapie wurde anfangs mit 40 mg Methimazol, später bei euthyreoter Stoffwechsellage mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg Methimazol und 75 µg L-Thyroxin durchgeführt.

Nach 12 Monaten wurden einmalig 3 mg L-Thyroxin oral verabreicht und eine Woche später folgende Abschlußuntersuchungen durchgeführt:

^{123}J -Szintigramm und 2h-uptake
TRH-Test
TBIAb (TSH binding inhibiting antibodies)
TAK (Thyreoglobulin-Antikörper)
MAK (Mikrosomale Antikörper) - Bestimmung

Am nächsten Tag wurde die Therapie abgesetzt. Kontrolluntersuchungen (Schilddrüsenhormon-Bindungsindex, T_4 - RIA, T_3 - RIA, TRH-Test und TBIAb, TAK, MAK) wurden zunächst nach 6 Wochen, nach weiteren 2 Monaten und dann vierteljährlich durchgeführt.

Im weiteren Verlauf wurden Patienten als in Remission befindlich klassifiziert, wenn ein positiver TRH-Test vorlag. Als Rezidivpatienten bezeichneten wir sie mit erhöhten Schilddrüsenhormonwerten, erniedrigtem Schilddrüsenhormon-Bindungsindex und/oder negativem TRH-Test.

Untersuchungsbefunde jeweils 2 Monate und 10 Monate nach Therapieende wurden für die Bewertung ausgewählt. Lagen pathologische Werte innerhalb dieser Zeitspanne vor, wurden sie dem nächstnäheren Zeitpunkt zugeordnet.

Patienten, die nur einen negativen TRH-Test bei normalen Schilddrüsenhormonwerten aufwiesen, wurden der "Rezidiv"-Gruppe zugeteilt, da bei ihnen der zugrundeliegende pathogenetische Mechanismus nicht erloschen ist und die peripheren Schilddrüsenhormonwerte durchweg im oberen Normbereich lagen.

2.2 Radioliganden - Rezeptor - Assay

TBIAb wurde bestimmt entsprechend einer Methode, die von Schleusener und Kotulla (63) beschrieben worden ist in einer Modifikation nach Smith und Hall (63a).

Menschliches Schilddrüsengewebe wurde bei Operationen gewonnen. Ig wurde mit 3 ml einer Puffer-Lösung (0,01 M Natriumphosphat, 0,14 M NaCl, 0,001 M Na HCO₃, 0,01 M Mg Cl₂ pH 7,5) homogenisiert. 50 µl (äquivalent für 50 µg Protein) des 700-10,000x g Sediments vom Homogenat wurden mit 10 mM Phosphatpuffer inkubiert, der 50 mM NaCl, pH 7,5 mit 200 µl (20 mg Protein/ml) γ -Globulin-Lösung bei 37° C enthielt. Nach 20 Minuten wurden ungefähr 10 000 cpm gereinigtes (¹²⁵J) TSH hinzugefügt und für weitere 45 Minuten inkubiert. Die Inkubationsmischung wurde mit 0,5 ml kaltem Puffer verdünnt und im Sorvall-SS-34 Rotor für 40 Minuten bei 15 000 rpm zentrifugiert. Die Überstände wurden abgegossen, die Aktivität in den Sedimenten gemessen und dann in Beziehung gesetzt zur vorher gemessenen totalen Aktivität (Gebunden / Total x 100).

Um die unspezifische Bindung des markierten Hormones an die Membranen zu bestimmen, wurde ein Überschuß von unmarkiertem bTSH (400 mU) in Kontrollröhrchen hinzugefügt. Der Normalbereich wurde festgelegt, indem die Bindungsinhibierung von (¹²⁵J) p-TSH oder (¹²⁵J) b-TSH durch IgG von vier oder fünf Normalpersonen in jedem Assay gemessen wurde. Diese Proben wurden zufällig aus 30 IgG Proben ausgesucht und im selben Assay getestet. Die Mittelwerte der normalen IgG's $\pm$ 2 SD zeigen den Normalbereich an. Bei einer Bindung unterhalb dieses Bereiches wurde das Vorhandensein von TBIAb angenommen.

Bei einer Bindung zwischen der einfachen und der doppelten Standardabweichung wurde ein grenzwertiger Befund angenommen. Bei den Vierfeldertafeln wurden die grenzwertigen den negativen Befunden zugeordnet.

Hamolsky-T₃, T₄-RIA, T₃-RIA und TSH-RIA wurden in einem ARIA II-Automaten der Firma Becton + Divinson in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikum Steglitz durchgeführt.

2.3 Suppressionstest

Die Patienten bekamen noch unter der thyreostatischen Therapie (10 mg Methimazol, 75 µg L-Thyroxin) 3mg L-Thyroxin oral verabreicht. Eine Woche später wurde ein TRH-Test durchgeführt, um die Suppression der TSH-Sekretion zu belegen. Gleichzeitig wurde Gesamt-Serum-Jod gemessen. Am selben Tag wurde den Patienten 50 µCi ^{123}J als Jod 123-Natrium-Jodid (1,85 MBq) intravenös gespritzt. Die Aktivität des Inhalts der Spritze, davon abgezogen der Leerwert, wurde als 100% gesetzt. Zwei Stunden nach i.v.Gabe des Nuklids wurde ein Schilddrüsenszintigramm geschrieben und mit Hilfe eines Ein-Kanal-Meßgerätes die in der Schilddrüse verbliebene Aktivität gemessen. Diese Aktivität wurde als Teil des Ausgangswertes in % ausgedrückt. Uptake-Raten von unter 8% wurden als normale Supprimierbarkeit angesehen. Werte zwischen 8 und 12% wurden als grenzwertige und Werte über 12% als negative oder pathologische Suppressionsteste bewertet.

Bei den Vierfeldertafeln wurden die grenzwertigen Befunde den positiven Suppressionstesten zugeordnet.

Alle Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Suppressionstestes einen negativen TRH-Test auf, d.h. TSH war durchweg supprimiert. Der Suppressionstest wurde in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikum Steglitz durchgeführt.

2.4 Statistische Methoden

Zur Prüfung einer Abhängigkeit zwischen den beiden Variablen TBIAb und Suppressionstest wurde der χ^2 -Test herangezogen. Wegen der begrenzten Fallzahl wurde zusätzlich eine Yates' Korrektur angewandt.

Das Maß der Abhängigkeit wurde mit Hilfe des Kontingenzkoeffizienten einer Vierfeldertafel bestimmt.

Zur Untersuchung der Vorhersagefähigkeit von Remission oder Rezidiv wurden die Methoden Spezifität und Sensibilität eingesetzt. Es wurden die unteren Grenzen der Konfidenzintervalle (p) bei einem angenommenen Freiheitsgrad von 1 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ermittelt und prädiktive Werte berechnet (167).

3.0 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse am Ende der Therapie

Korrelation von TBIAb und Suppressionstest

26 Patienten wiesen sowohl eine normale Supprimierbarkeit als auch kein TBIAb am Ende der Therapie auf.

Bei 18 Patienten waren ein negativer Suppressionstest und positives TBIAb festzustellen.

5 Patienten hatten einen positiven Suppressionstest bei positivem TBIAb, 17 einen negativen Suppressionstest bei negativem TBIAb.

Damit zeigten 44 von den 66 Patienten einen übereinstimmenden Befund (67%).

Zur Prüfung, ob eine Abhängigkeit zwischen den beiden Variablen besteht, wurde der χ^2 - Test mit der Yates' Korrektur herangezogen:

$$\chi^2 = 9,12$$

Da $\chi^2 > 3,84$ ($c_0 = 3,84$ ist die Nullhypothese, die beiden Variablen seien völlig unabhängig voneinander), ist die Abhängigkeit der beiden Variablen gegeben.

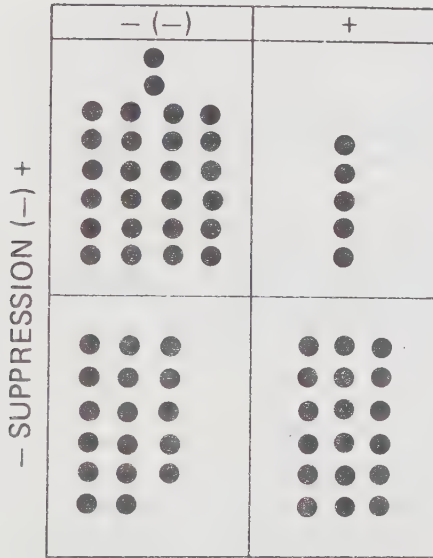
Das Maß der Abhängigkeit wurde mit Hilfe des Kontingenzkoeffizienten cc bestimmt.

$$cc = 0,35$$

Da der Kontingenzkoeffizient in der Vierfeldertafel mit einem Freiheitsgrad ein Maximum von 0,71 erreichen kann, zeigt der Kontingenzkoeffizient von 0,35 nur eine schwache Korrelation an (entspricht einem r von 0,5).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 graphisch dargestellt.

Korrelation von Suppressionstest und TBIAb
bei Therapieende
TBIAb



n=66

- negativ (-) grenzwertig + positiv

Tab. 1

3.2.1 Suppressionstest am Ende der thyreostatischen Therapie und klinischer Status nach 2 Monaten Nachbeobachtungsdauer.

64 Patienten konnten bis zu 2 Monaten nachbeobachtet werden.

34 befanden sich noch in Remission, 20 von ihnen wiesen einen positiven Suppressionstest bei Therapieende auf, 14 einen negativen.

30 Patienten hatten bereits ein klinisches und/oder biochemisches Rezidiv (Rezidivrate 46,9%). Von ihnen hatten 19 einen negativen Suppressionstest bei Therapieende, 11 einen positiven.

Die Spezifität beträgt

$$p_{\text{spez}} = 0,59.$$

Die untere Grenze des Konfidenzintervalles ist

$$p = 0,46$$

bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05.

Bei hohen Fallzahlen kann die Spezifität bis zu diesem Wert absinken.

Die Sensitivität beträgt

$$p_{\text{sens}} = 0,63.$$

Die untere Grenze des Konfidenzintervalles liegt hier bei $p = 0,50$ (Irrtumswahrscheinlichkeit 0,05).

Bei hohen Fallzahlen kann die Sensitivität bis zu diesem Wert absinken.

Der prädiktive Wert ist

$$pw = 0,58.$$

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 graphisch dargestellt.

**Suppressionstest bei Therapieende und
klinischer Status nach 2 Monaten**

+ (-)	-
	
	

n= 64

○ Remission △ Rezidiv

- negativ (-) grenzwertig + positiv

Tab. 2

3.2.2 Der Suppressionstest am Ende der thyreostatischen Therapie und der klinische Status nach 10 Monaten Nachbeobachtungsdauer.

53 Patienten konnten bis zu 10 Monaten nachbeobachtet werden.

15 Patienten befanden sich nach dieser Zeit noch in Remission. 9 von ihnen wiesen einen positiven Suppressionstest zum Therapieende auf, 6 einen negativen.

38 Patienten hatten zwischenzeitlich klinisch und/oder biochemisch ein Rezidiv erlitten (Rezidivrate 71,7%).

Von ihnen hatten 24 bei Therapieende einen negativen Suppressionstest und 14 einen positiven gehabt.

Die Spezifität beträgt

$$p_{\text{spez}} = 0,60.$$

Die untere Grenze des Konfidenzintervalles ist

$$p = 0,42$$

bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05.

Bei hohen Fallzahlen kann die Spezifität bis zu diesem Wert absinken.

Die Sensitivität beträgt

$$p_{\text{sens}} = 0,63.$$

Die untere Grenze des Konfidenzintervalles ist

$$p = 0,51 \text{ (Irrtumswahrscheinlichkeit } 0,05).$$

Bei hohen Fallzahlen kann die Sensitivität bis zu diesem Wert absinken.

Der prädiktive Wert ist

$$p_w = 0,8.$$

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 graphisch dargestellt.

**Suppressionstest bei Therapieende und
klinischer Status nach 10 Monaten**

+ (-)	—
○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○
△ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △	△ △

n= 53

○ Remission △ Rezidiv
— negativ (-) grenzwertig + positiv

Tab. 3

3.3.1 TBIAb am Ende der thyreostatischen Therapie und der klinische Status nach 2 Monaten Nachbeobachtungsdauer.

Von den 34 Patienten, die bis zu 2 Monaten Nachbeobachtungsdauer noch in Remission blieben, hatten 25 bei Therapieende kein TBIAb nachweisbar, bei 9 war es positiv.

Unter den 30 Rezidivpatienten waren 14 mit positivem TBIAb bei Therapieende, 16 ohne nachweisbares TBIAb.

Die Spezifität beträgt hier

$$p_{\text{spez}} = 0,74.$$

Die untere Grenze des Konfidentintervalles ist

$$p = 0,62$$

bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05.

Bei hohen Fallzahlen kann die Spezifität bis zu diesem Wert absinken.

Die Sensitivität beträgt

$$p_{\text{sens}} = 0,47.$$

Die untere Grenze des Konfidenzintervalles ist

$$p = 0,34 \text{ (Irrtumswahrscheinlichkeit } 0,05).$$

Bei hohen Fallzahlen kann die Sensitivität bis zu diesem Wert absinken.

Der prädiktive Wert ist

$$pw = 0,61.$$

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 graphisch dargestellt.

**TBIAb bei Therapieende und klinischer
Status nach 2 Monaten**

- (-)	+
○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○
△ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △	△ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △

N= 64

○ Remission △ Rezidiv

- negativ (-) grenzwertig + positiv

Tab. 4

3.3.2 TBIAb am Ende der thyreostatischen Therapie und klinischer Status nach 10 Monaten Nachbeobachtungsdauer.

Von den 15 Patienten, die sich nach 10 Monaten noch in Remission befanden, hatten 9 bei Therapieende kein TBIAb nachweisbar, bei 6 war es positiv. Unter den 38 Rezidivpatienten waren 16 mit positivem TBIAb bei Therapieende, 22 ohne nachweisbares TBIAb.

Die Spezifität beträgt

$$p_{\text{spez}} = 0,6.$$

Die untere Grenze des Konfidenzintervalles ist

$$p = 0,42$$

bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05.

Bei hohen Fallzahlen kann die Spezifität bis zu diesem Wert absinken.

Die Sensitivität beträgt

$$p_{\text{sens}} = 0,42.$$

Die untere Grenze des Konfidenzintervalles ist

$$p = 0,31 \text{ (Irrtumswahrscheinlichkeit } 0,05).$$

Bei hohen Fallzahlen kann die Sensitivität bis zu diesem Wert absinken.

Der prädiktive Wert ist

$$pw = 0,73.$$

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 graphisch dargestellt.

**TBIAb bei Therapieende und klinischer
Status nach 10 Monaten**

- (-)	+
○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○
△ △	△ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △

n=53

○ Remission △ Rezidiv

- negativ (-) grenzwertig + positiv

Tab. 5

3.4 Kombination von Suppressionstest und TBIAb

3.4.1 Kombination von Suppressionstest und TBIAb bei Therapieende Verlauf nach 2 Monaten

Es interessierte uns, ob kombinierte Testergebnisse für TBIAb und Suppressionstest in Bezug zum späteren klinischen Status stehen.

Von den 64 Patienten, die bis zu 2 Monaten nachbeobachtet werden konnten, wiesen 42 konkordante Ergebnisse auf:

25 hatten einen positiven Suppressionstest und ein negatives TBIAb bei Therapieende gehabt. In den folgenden 2 Monaten blieben zwar 15 in Remission (60%), aber 10 zeigten bereits ein Rezidiv.

17 hatten einen negativen Suppressionstest und ein positives TBIAb bei Therapieende gehabt. 13 von ihnen hatten in den folgenden 2 Monaten ein Rezidiv (76,5%), 4 blieben in Remission.

Von den Patienten mit positivem TBIAb und positivem Suppressionstest ($n = 6$) hatten 5 eine Remission, von denen mit negativem Suppressionstest und negativem TBIAb ($n = 16$) blieben 10 in Remission.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 graphisch dargestellt.

**Kombinierte Ergebnisse von TBIAb und
Suppressionstest am Therapieende und
klinischer Status nach 2 Monaten**

		TBIAb	
		- (-)	+
SUPPRESSION	+	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △	○ ○ ○ ○ ○ △
	-	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ △ △ △ △ △ △	○ ○ ○ ○ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △

n= 64

○ Remission △ Rezidiv

- negativ (-) grenzwertig + positiv

Tab. 6

3.4.2 Kombination von Suppressionstest und TBIAb bei Therapieende Verlauf nach 10 Monaten

Von den 53 Patienten, die bis zu 10 Monaten nachbeobachtet werden konnten, wiesen 37 (70%) konkordante Ergebnisse auf.

19 hatten einen positiven Suppressionstest und ein negatives TBIAb bei Therapieende gehabt. Von ihnen blieben in den kommenden 10 Monaten nur 7 in Remission, 12 rezidierten.

18 hatten einen negativen Suppressionstest und ein positives TBIAb bei Therapieende gehabt. Von ihnen waren nach 10 Monaten noch 4 in Remission, 14 hatten ein Rezidiv (78%).

Von den Patienten mit positivem TBIAb und positivem Suppressionstest ($n = 4$) hatten 2 eine Remission, von denen mit negativem Suppressionstest und negativem TBIAb ($n = 12$) rezidierten 10.

Wegen der geringen Unterschiede und der kleinen Fallzahlen in den Untergruppen wurde auf eine statistische Prüfung verzichtet.

Die Ergebnisse sind graphisch in Tabelle 7 dargestellt.

**Kombinierte Ergebnisse von TBIAb und
Suppressionstest am Therapieende und
klinischer Status nach 10 Monaten**

		TBIAb	
		- (-)	+
- SUPPRESSION (-) +		○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △	○ ○ △ △
	-	○ ○ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △	○ ○ ○ ○ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △

n= 53

○ Remission △ Rezidiv

- negativ (-) grenzwertig + positiv

Tab. 7

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei 44 von 66 (67%) liegen konkordante Ergebnisse (positiver Suppressionstest und negatives TBIAb oder negativer Suppressionstest und positives TBIAb) vor.

Die Rezidivrate war 47% nach 2 Monaten, 72% nach 10 Monaten Nachbeobachtungsdauer.

Bei dem Vergleich der Ergebnisse beider Parameter am Ende der Therapie und dem klinischen Status nach 2 und 10 Monaten ergeben sich niedrige Spezifitäten und Sensitivitäten für beide Zeitpunkte und beide Tests. Die Spezifität des TBIAb für den klinischen Status nach 2 Monaten macht eine Ausnahme, ebenso die Sensitivitäten des Suppressionstestes. Allerdings sind die unteren Grenzen der Konfidenzintervalle so niedrig, daß bei hohen Fallzahlen andere Ergebnisse eintreten könnten.

Bei der Betrachtung der Vorhersagefähigkeit der beiden Parameter zeigt sich, daß ein negativer Suppressionstest am Therapieende in 80% ein Rezidiv innerhalb der nächsten 10 Monate zur Folge hat. Ein positives TBIAb am Therapieende zieht in 73% ein Rezidiv in der gleichen Zeit nach sich.

Die Rezidive der Patienten, die positiven Suppressionstest und/oder negatives TBIAb am Therapieende aufweisen, können nicht vorhergesagt werden.

Bei der kombinierten Ergebnisbetrachtung zeigen sich nur geringe Unterschiede im klinischen Verlauf.

Nur die Gruppe mit negativem Suppressionstest und positivem TBIAb bei Therapieende weist eine hohe Rezidivrate nach 2 Monaten auf (76,5%), die wesentlich höher liegt als die Rezidivrate der Gesamtgruppe (47%). Die Patientenzahl der Untergruppe ist allerdings gering ($n = 17$, 27%).

4.0 Diskussion

Der klinische Verlauf des Morbus Basedow ist - ähnlich anderen Autoimmunerkrankungen - durch Remissionen und Rezidive gekennzeichnet. Die Rezidivrate nach befristeter thyreostatischer Therapie wird unterschiedlich angegeben und beträgt durchschnittlich 50% (87, 100, 108, 109, 112). Unsere eigene Rezidivrate mit 72% nach 10 Monaten liegt dabei höher. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Patienten mit negativem TRH-Test und normalen Schilddrüsenhormonwerten, die sonst als latente Hyperthyreosen diagnostiziert werden, miteinbezogen wurden.

Die Dauer der thyreostatischen Therapie soll die Zeit bis zur Remission überbrücken. In der Regel wird sie für 12 bis 24 Monate durchgeführt. Diese Festlegung erscheint rein willkürlich. Greer berichtete über Erfolge von Kurzzeittherapien. Er behandelte die Patienten so lange, bis unter Therapie euthyreote Werte erreicht waren (nach ca. 4-5 Monaten). Dabei erzielte er eine Langzeitremissionsquote, die vergleichbar war mit der einer einjährigen oder längeren thyreostatischen Therapie (25). Nun kann die Dauer so weit ausgedehnt werden, daß mehrere Hyperthyreosephasen symptomatisch überdeckt werden. Yamamoto et al. (115) behandelte seine Patienten so lange mit thyreostatischen Medikamenten, bis der Suppressionstest normal wurde. Dabei entstanden Behandlungszeiträume von bis zu 111 Monaten. Andererseits wurde von Schumm (23) kein Einfluß der Länge einer thyreostatischen Therapie auf die Rezidivneigung gefunden.

Der Suppressionstest ist eine inzwischen weit verbreitete Methode, die zur Vorhersage des klinischen Verlaufs beim Morbus Basedow herangezogen wird. Er spiegelt theoretisch die gesamte pathologische Hyperaktivität der Schilddrüse wider (115). Seit seiner Einführung durch Werner (84) hat er eine Reihe von Modifikationen erfahren.

Während in den sechziger Jahren vorwiegend ^{131}J oral verabreicht und 24h später der uptake berechnet wurde, werden inzwischen uptake-Messungen nach 20 Minuten bis 2 Stunden durchgeführt, wenn die markierte Substanz intravenös gespritzt wurde (117). Uptake-Messungen zwischen 30 Minuten und 2 Stunden nach Applikation erfassen vorwiegend die Phase, in der das Jod noch von der Schilddrüsenzelle eingefangen ("trapping-phase") wird, und sind deshalb besonders nützlich für die Testung unter thyreostatischer Therapie,

die mit dieser trapping-phase nicht interferiert (119, 120). Die Thionamide (Methimazol, Carbimazol, Propylthiouracil) unterdrücken die Schilddrüsenhormonsynthese, indem sie die Iodination von Tyrosin-Resten und die Koppung von iodinierten Tyrosinteilen nach der trapping-phase verhindern (127). Dies würde erst in einer "späten" Uptake-Messung erfaßt, z.B. nach 24 h.

Einziges Problem mit dem frühen Uptake ist die Korrektur für extrathyreoidale Aktivität (117). Dafür wurden in den letzten Jahren neue mathematisch-physikalische Verfahren entwickelt (118, 119, 124, 126).

Mit dem Nuklid J-123 ist im Vergleich zum J-131 eine sehr vorteilhafte Substanz zur Hand, die eine kürzere Halbwertszeit (13h), schwächere γ -Energie und fehlende β -Strahlung aufweist (126).

Die Strahlungs-dosis für die Schilddrüse eines Erwachsenen liegt bei J-123 in 16 mrad/ μ Ci, im Gegensatz zum J-131 mit 1520 mrad/ μ Ci (117), und damit um ein Hundertstel niedriger. Die Jodaufnahmerate kann durch Medikamente verändert werden. Es ist bekannt (117), daß nach Cortisontherapie eine erhöhte Aufnahme von Jod erfolgt, bei Therapie mit Salicylaten, Phenylbutazon und verwandten Substanzen eine geringere.

Keiner unserer Patienten nahm derartige Medikamente zum Zeitpunkt des Tests.

Während andere den Suppressionstest mit ein- bis zweiwöchiger Gabe von Trijodthyronin vorbereiten (115), verabreichten wir 3 mg L-Thyroxin einmalig 1 Woche vor Uptake-Messung. Diese Modifikation supprimiert das TSH und die Schilddrüse ausreichend (130-132), wie es die negativen TRH-Teste bewiesen, ist schonender als Trijodthyronin und wegen der Überprüfbarkeit der Einnahme besser einzusetzen.

Der Suppressionstest macht sich einen physiologischen Regelmechanismus zunutze, der über die Hypophysenvorderlappen-Schilddrüsenachse läuft. Wenn genügend Schilddrüsenhormone im Organismus vorhanden sind (exogen oder endogen), wird die Schilddrüsenfunktion durch eine verminderte TSH-Sekretion gebremst. Dies geht einher mit einer geringeren Hormonausschüttung, Hormonsynthese und Jodaufnahmerate. Bei Patienten mit Hyperthyreose wird fünfmal mehr TSH benötigt, um einen signifikanten Anstieg der Jodaufnahme zu erzielen (83, 84, 127, 138-140).

Ein gewisses Maß von Autonomie des Jodstoffwechsels ist eine normale Eigenschaft aller Schilddrüsenfollikel. Beim Tier läßt sich der Jodumsatz weder durch Schilddrüsenhormonbehandlung mit konsekutiver TSH-Suppression (131) noch durch Hypophysektomie (132, 134, 136) völlig unterdrücken. Auch beim Menschen kommt die Jofaufnahme nie ganz zum Erliegen, weder durch exogene Suppression mit Gabe von Schilddrüsenhormonen (135, 136) noch durch endogene Suppression bei Hyperthyreose (130, 133, 137).

Die Bewertung des Suppressionstestes geht davon aus, daß es selbst bei maximaler Suppression eine physiologische Autonomie in der Größenordnung von 3-4% Aufnahmerate gibt. Unter diesen Wert kann keine Aufnahmerate supprimiert werden. Schwierigkeiten bereitet die Festlegung des oberen Normbereiches und der Grenzwerte. Da diese abhängig sind vom verwendeten Nuklid und vom Zeitpunkt der Uptake-Messung, gibt es in der Literatur sehr heterogene Normalbereiche. Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über die verschiedenen Verfahren in der Literatur.

Die Dosis und die Art der Suppressionen waren verschieden. Oft fehlten Angaben über den TRH-Test als Maß der Suppression. Einige Autoren (69, 81) führten Uptake-Messungen ohne exogene Suppression durch. Während bei diesen Messungen ein möglicher Einfluß durch Jodkontamination nicht ausgeschlossen werden kann, ist bei supprimierten Patienten, die Thyroxin oder Trijodthyronin erhalten haben, von einer einheitlichen Jodsättigung auszugehen.

Tabelle 8:

Erstautor (Lit)	Jahr	Suppression	Tage	Therapie	Nuklid	Applikation	Uptake-Messung	Normwert
Alexander (91)	1967	80µg T ₃	>30	unter Ther.	¹³² J	i.v.	20 min	6%
Cassidy (100)	1970	Thyroid USP	1	3 Wochen nach Therapieende	¹³¹ J	oral	24 h	---
Lowry (101)	1971	300µg T ₄ /d	>30	unter Therapie	¹³² J	i.v.	20 min	8%
Hackenberg(103)	1972	T ₃	8	" "	¹³² J	i.v.	20 min	8%
Adams (81)	1974	---	---	ohne Therapie	¹³¹ J	oral	24 h	15-40%
Meng (108)	1975	100µg T ₃	10	4-6 Wochen nach Therapie	¹³¹ J	i.v.	2 h	15%
Ward-Slingerland(110)	1976	3g Thyroid	21	6 weeks, 3 Wo. radio-nach Ther. Ende iodine	radio- ⁹⁹ Tc ^m	oral	24 h	20%
Clague (61)	1976	100µg T ₃	7	ohne Therapie	⁹⁹ Tc ^m	i.v.	20 min	---
"	"	"	7	" "	¹³¹ J	oral	6 h	---
Van't Hoff (111)	1978	100µg T ₃	7	unter Therapie	⁹⁹ Tc ^m	i.v.	20 min	4%
Kuzuya (82)	1979	75µg T ₃	14	unter Therapie	¹³¹ J	i.v.	20 min	13,5%
Yamamoto (112)	1979	"	14	" "	¹³¹ J	i.v.	20 min	10%
Docter (69)	1980	---	---	" "	¹³¹ J	i.v.	20 min	7,5%
Gossage (75)	1982	60-80µg T ₃	>30	" "	⁹⁹ Tc ^m	i.v.	20 min	0,4-3%
Meng (116)	1983	100µg T ₃	10	" "	¹³¹ J	oral	24 h	35%
Yamamoto (115)	1983	75µg T ₃	14	" "	¹³¹ J	i.v.	20 min	10%

Die Bewertung der Normalbereiche ist schwierig, da nur in zwei Arbeiten an einem Kollektiv von Normalpersonen uptake-Messungen durchgeführt wurden (75, 112). Nur bei Yamamoto (112) wurde der uptake zusätzlich bei 6 Normalpersonen gemessen, die freiwillig Thyreostatika eingenommen hatten. Bei ihnen wurde eine uptake-Messung nach 20 Minuten durchgeführt, innerhalb welcher Zeit die Rate unter 10% lag.

Unsere eigenen Normalbereiche beruhen auf einer Studie an 25 Normalpersonen, bei denen wegen einer euthyreoten Struma eine 2h - Aufnahme rate vor und nach Suppression gemessen wurde (Kopenhagen, persönliche Mitteilung).

Die Wertigkeit des Suppressionstestes in Bezug auf die Vorhersage von Remission oder Rezidiv wird unterschiedlich beurteilt. Alexander (91) berichtete anfangs sehr eindeutige Ergebnisse:

Bei 26 Patienten hatten 17 eine Supprimierbarkeit unter Therapie entwickelt, von denen keiner innerhalb 5 Monaten einen Rückfall erlitt. Neun waren nicht supprimierbar, von ihnen bekamen 7 ein Hyperthyreose-Rezidiv. 1970 schon relativierte er diese Ergebnisse, als er die Patienten für 20 Monate nachbeobachtete und von 51 supprimierten Patienten 35 in der Remission blieben und 16 rezidierten. 42 Patienten waren am Ende der Therapie nicht supprimierbar gewesen, von denen erlitten 32 ein Rezidiv, 10 blieben immerhin in Remission (99), wobei Rezidiv als erhöhter FT_4 Index mit klinischen Zeichen einer Hyperthyreose definiert, aber kein TRH-Test beschrieben wurde.

Die Erfahrungen mit dem Suppressionstest in der vorliegenden Literatur sind in der Tabelle 9 zusammengefaßt.

Tabelle 9:

Autor	Jahr	Patienten n	Behand- lungs- dauer Monate	Nachbeob- achtung Jahre	Positive Suppression			Negative Suppression		
					Rezidive n	% (n)	%	Rezidive n	% (n)	%
Werner	(84) 1955	9	12	1-2	5	?		4	?	
Cassidy	(86) 1965	53	12	2-7	18	5		35	71	
Hales	(97) 1969	63	18	0,5-2,5	37	11		26	50	
Cassidy	(100) 1970	184	12	2-13	48	21		136	87	
Alexander	(99) 1970	93	13	1,7	51	31		42	76	
Wils	(98) 1970	36	6	1,1	11	0		25	?	
Lowry	(101) 1971	64	18-24	2	28	29		36	60	
Foldenauer	(102) 1972	20	12	?	10	?		10	?	
Hackenberg	(103a) 1973	80	12	1,5	41	23		39	61	
Meng	(108) 1975	103	12-60	1/2-5	72	13		31	48	
Yamamoto	(112) 1979	123	12-117	0,5-6	57	5,3		66	58	
Gossage	(75) 1982	27	12	2	0			27	11	
Yamamoto	(115) 1983	193	12-111	1-13	120	4		-	-	
Meng	(116) 1983	97	mind.12	2-10	49	29		48	69	
Kobayashi	(165) 1983	50	12-70	2	30	20		-	-	
Yamada	(166) 1984	115	24	2	65	10		-	-	

Die prozentualen Rezidivraten beim positiven Ausfall des Suppressionstestes bewegen sich zwischen 4 und 31%, beim negativen Suppressionstest zwischen 48 und 87%.

Hinter den verschiedenen Rezidivraten stehen aber auch unterschiedliche Behandlungsverfahren. Während bei den europäischen und amerikanischen Studien die Dauer der medikamentösen Behandlung vorgegeben war, behandelte Yamamoto (112, 115) seine Patienten so lange, bis der Suppressionstest unter Therapie positiv wurde und setzte dann erst ab. Dabei entstehen Behandlungszeiträume von 6 und mehr Jahren. Dies bedeutet eine gewisse Selektion, da das Verhalten bei negativer Suppression gar nicht untersucht werden kann.

Während ein Rezidiv trotz positiven Suppressionstestes noch damit erklärt werden kann, daß auch der Suppressionstest nur eine Momentaufnahme der Regulierbarkeit darstellt und nicht erfassen kann, wenn der zugrundeliegende pathogenetische Mechanismus nach einiger Zeit wieder auflebt, gibt eine Remission trotz negativen Suppressionstestes gewisse Rätsel auf. Von einer nichtvorhandenen Regulierbarkeit der Schilddrüsenfunktion würde man in absehbarer Zeit eine manifeste Überfunktion erwarten. Als Erklärung wäre hier heranzuziehen, daß in der Zeit nach dem Suppressionstest eine spontane Remission eingetreten ist (74, 141, 142). Auch zu erwägen ist die Möglichkeit einer interkurrenten partiellen Hashimoto-Thyreoiditis, die dann zur Euthyreose geführt hat und bei Basedow-Patienten häufiger als in der Gesamtbevölkerung auftritt (35, 74, 143).

In der Bewertung des Suppressionstestes als Vorhersageparameter kommen McLarty und Alexander (104) zu dem Schluß, daß er als so indikativer Parameter für ein Rezidiv gesehen werden muß, daß man bei negativem Ausfall die thyreostatische Therapie für weitere 12 bis 24 Monate fortsetzen sollte. Laufende Suppressionsteste (alle 6 Monate) sollen darunter die Regulation überprüfen, und bei positivem Ausfall sollte die Therapie abgesetzt werden. Sollte die Schilddrüse nach den weiteren 24 Monaten immer noch nicht regulierbar sein, empfehlen sie dann eine Operation oder eine Radiojodresektion.

Andere Autoren (99, 100, 144, 145, 146, 147) weisen auf die Diskrepanzen zwischen Ergebnissen des Suppressionstestes und dem weiteren klinischen Verlauf hin. Lowry (101), Kleinau (109) und Labhart (24) kommen zu der Auffassung, dem Suppressionstest unter Therapie keine Bedeutung beizumessen.

Es liegt nahe, den Versuch zu unternehmen, den endokrinologischen Parameter mit dem immunologischen zu korrelieren. Schon 1972 fand Hackenberg (79) eine Korrelation von Supprimierbarkeit und niedrigen Thyreoglobulin-Antikörpertitern, während hohe Thyreoglobulin-Antikörpertiter bei Patienten mit negativen Suppressionstesten und Rezidivneigung vorkamen. Es konnte allerdings inzwischen gezeigt werden, daß die Titer von Thyreoglobulin-Antikörpern im Laufe einer thyreostatischen Therapie einen unvorhersehbaren und wechselhaften Verlauf nehmen und deshalb für prognostische Fragestellungen bei der klinischen Nachsorge dieser Patienten von begrenztem Wert sind (35, 148).

Thyreoglobulin-Antikörper stellen wahrscheinlich auch nur ein Epiphänomen bei der Basedow-Hyperthyreose dar, unter der Vorstellung, daß die stimulierte Schilddrüsenzelle vermehrt Thyreoglobulin als Antigen präsentieren könnte (35).

Im Gegensatz dazu ist der TSH-Rezeptor-Antikörper an der Pathogenese wahrscheinlich direkt beteiligt (35, 59). Es ist von großem Interesse, eine Korrelation dieses Antikörpers mit dem Befund der Supprimierbarkeit zu untersuchen, um z. B. eine nicht vorhandene Suppression auf schilddrüsenstimulierende Antikörper zurückzuführen. Dieser Antikörper könnte seine Wirkung auf den TSH-Rezeptor über eine - der TSH-Regulation entzogene - pathologisch erhöhte Jodaufnahmerate sichtbar machen. Von den 66 Patienten unseres Kollektives wiesen 67% konkordante Ergebnisse auf (Tab. 1).

Auch Docter (69) fand eine Korrelation von TBII und Jodaufnahmerate unter Therapie. Bei unbehandelten Basedow-Patienten fand Endo (66) eine Korrelation von TBII und $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -uptake, Mukhtar (60) berichtete über eine signifikante Korrelation von frühem ^{131}J -uptake und TSI, ähnlich wie Adams (81).

Die eben genannten Autoren untersuchten die Aufnahmerate ohne Suppression. Es folgen zwei Arbeiten, die den Suppressionstest mit TSH-Rezeptor-Anti-

körpern verglichen:

Kuzuya (82) beschrieb einen signifikanten Unterschied in der TDI-Inzidenz zwischen supprimierbaren und nicht-supprimierbaren Patienten mit thyreostatischer Therapie.

Gossage verneint, daß die Kombination von TSH-Rezeptor-Antikörpern und Suppressionstest die Prognose einer Remission erlaubt. Er findet, daß beide Parameter korrelieren und prädiktiv für ein Rezidiv sind, nicht aber für eine Remission (75).

Auch wir finden bei unserem Kollektiv bei negativem Suppressionstest oder positivem TBIAb einen Hinweis für ein späteres Rezidiv. Allerdings sind die gemessenen Spezifitäten und Sensitivitäten für beide Tests niedrig.

Die Korrelation von TSH-Rezeptor-Antikörpern und klinischem Verlauf in der vorliegenden Literatur ist in Tabelle 10 dargestellt. Während Davis (62), O'Donnell (65), Schleusener (64), Teng (71), McGregor (70), Bliddal (72), Hardisty (73), Finke (74) und Gossage (75) im Befund des TSH-Rezeptor-Antikörpers eine relativ klare Vorhersagefähigkeit besonders für das Rezidiv sehen, wurde schon von Schleusener (63) darauf hingewiesen, daß positive Antikörperbefunde auch vereinzelt bei Patienten in Remission gefunden werden können.

Docter (69) maß den TBII-Befunden gar keine prognostische Bedeutung bei.

Die unterschiedlichen Erfahrungen mit dem Rezeptor-Antikörper liegen zum einen in jeweils kleinen Fallzahlen und zum anderen in methodischen Differenzen. Während z. B. im ursprünglichen Mäusebioassay von McKenzie (6) die Stimulation der Tierschilddrüse gemessen wurde, mißt der TSAb die Stimulation der Adenylcyklase an Schilddrüsenzellen in vitro, in manchen Systemen auch die Ausschüttung von T_3 und T_4 . Der Nachweis von TBIAb hingegen beinhaltet die Bindungsinhibierung von radioaktiv markiertem TSH von seinem Rezeptor an menschlichen oder tierischen Schilddrüsenmembranen in einem Radio-Rezeptor-Assay (63, 65, 66, 68).

Diese Methoden, zusammengekommen, können bei 100% der Basedow-Patienten

Tabelle 10: TSH-Rezeptor-Antikörper und klinischer Verlauf

Erst-Autor	Jahr	Patienten n	Behandlungs- dauer Monate	Nachbehandlungs- dauer Monate	AK Typ	TSH-Rez. AK positiv: n Rezidive: %	TSH-Rez. AK negativ: n Rezidive: %
Davies	(62) 1977	30	6	2	TSAb	23 52%	7 0%
O'Donnell	(65) 1978	16	4-24	4-15	TDA	9 89%	7 0%
Schleusener	(64) 1978	49	12-18	4-18	TSI	15 87%	34 29%
Teng	(71) 1980	60	6-24	12-36	TSAb	9 100%	51 39%
McGregor	(70) 1980	65	6	12	TSH-r-Ab	25 96%	40 40%
Docter	(69) 1980	17	9-33	10-90	TBII	7 57%	10 60%
Bliddal	(72) 1981	13	6-31	12-30	TBII	8 100%	5 0%
Hardisty	(73) 1981	52	8-24	12	LATS-P	24 88%	28 29%
Finke	(74) 1981	69	6-20	16-24	TDA	18 89%	51 43%
Gossage	(75) 1982	27	12	12	TBIA	4 100%	23 30%

die Antikörper nachweisen, einzeln für sich genommen werden sie nur zwischen 60-80% der Patienten fündig. Wenn die Methoden gegeneinander verglichen werden, ergibt sich keine Korrelation (22).

Methodische Unterschiede betreffen auch die Auswahl der Spezies für die Membranpräparation (149), die Art des Zellgewebes (Schnitte, Gewebe oder Kultur), die verschiedenen Assay-Sensitivitäten und schlechte Reproduzierbarkeit einzelner Assays (22, 150).

Antikörperbefunde können aber ebenso durch in-vivo Bedingungen beeinflusst werden. In letzter Zeit wird die Möglichkeit kontrovers diskutiert, daß die thyreostatische Therapie spezifisch in der Schilddrüse die Antikörperproduktion unterdrückt.

McGregor (152) zeigte in in-vitro-Studien, daß Carbimazol die Synthese von Schilddrüsenantikörpern in Lymphozyten hemmt, wenn Konzentrationen von $0,01 - 0,1 \mu\text{mol/l}$ ($0,1-1 \text{ mg/100 ml}$) erreicht werden. Später (151) zeigte er an 19 Patienten, daß Parietalzellantikörper von einer Carbimazolbehandlung unbeeinflusst blieben, während TSH-Rezeptor-Antikörper in ihrer Aktivität nach Einsetzen des Carbimazols abfielen. Daraus schloß er auf eine spezifische immunsuppressive Wirkung des Carbimazols. Zu dieser Zeit war es noch nicht möglich, die erreichten Konzentrationen des Medikaments in der Schilddrüse zu bestimmen.

Kürzlich berichtete Jansson (153) über eine sensitive gaschromatographische Massenspektrometer-Methode, die es ihm ermöglichte, intrathyreoidale Konzentrationen von Methimazol zu bestimmen. Er fand Konzentrationen, die um eine Zehnerpotenz niedriger lagen als die, die für eine immunsuppressive Wirkung nach McGregor notwendig wären.

Während dies für die intrafollikulären Konzentrationen gilt, nimmt er an, daß die Konzentrationen in Gegenden von lymphozytärer Infiltration, also außerhalb der follikulären Epithelzelle, weit niedriger liegen und Serummaße erreichen. Die Befunde wecken ernsthafte Zweifel an einer immunsuppressiven Wirkung des Methimazol.

Eine andere Erklärung für den Abfall von Schilddrüsenantikörpern während einer Langzeitbehandlung könnte sein, daß die Präsentation von Antigenen sich verändert, wenn die Schilddrüsenüberfunktion durch die thyreostatische Therapie unterdrückt wird (153).

Andererseits sprechen für die rein schilddrüsenlokalisierte Produktion von Autoantikörpern Ergebnisse von McLachlan (158, 159), wonach Lymphozyten, die ortsständig in der Schilddrüse sind, für den Großteil der Antikörperproduktion verantwortlich zu machen sind und nicht die peripheren Lymphozyten. Antikörpermessungen im Serum würden dann nur einen overflow erfassen (160). Dies könnte auch erklären, warum einige Patienten trotz nicht meßbarer Antikörper rezidivieren und damit das Verschwinden ihrer Aktivität kein sicheres Anzeichen für das Eintreten einer Remission ist (60, 64, 73, 74, 76, 77).

Eine andere Erklärung ist nötig für den Befund, daß bei Patienten mit vorhandenen TSH-Rezeptor-Antikörpern eine Remission eingetreten ist. Zum einen ist hier zu bedenken, daß Rezeptoren und Antikörper unterschiedliche Affinitäten zueinander besitzen können (160, 161). Zum anderen werden mit dem Radio-Rezeptor-Assay nicht nur stimulierende, sondern auch blockierende Antikörper gegen den TSH-Rezeptor erfaßt (66, 160, 162, 163), was auch davon verdeutlicht wird, daß Vergleiche von TBIAb- und TSAb-Aktivität nicht immer zu gleichwertigen Ergebnissen führen (160).

Untersuchungen von Valente et al. (164) konnten zwei morphologisch und funktionell unterschiedliche Anteile im TSH-Rezeptor ausmachen: ein Glykoproteinanteil, an den sich radioaktiv markiertes TSH bindet, ohne in jedem Fall eine Stimulation hervorzurufen, und ein Gangliosidanteil, dessen Interaktion mit dem Antikörper zur Follikelstimulation führt. Es könnte also möglich sein, daß eine Untergruppe der Antikörper sich nur an den Glykoproteinanteil bindet, ohne zu stimulieren, während andere nur durch Bindung an den Gangliosidanteil eine Stimulation hervorrufen, ohne die TSH-Bindung zu inhibieren.

Dieses Modell wurde von Beckner in Frage gestellt, da es aus Versuchen mit solubilisierten Schilddrüsenmembranpräparationen entstand. Sie hielt ihr Versuchssystem mit kultivierten Rattenschilddrüsenzellen einer bestimmten Zellreihe entgegen. In diesem System fand sie weniger TSH-Bindungsstellen

und Hinweise, daß komplexe Ganglioside nicht als Komponente des TSH-Rezeptors fungieren könnten (168). Trotz dieser Kritik hat das Kohn'sche Modell eine starke Verbreitung gefunden.

Diese Erörterung soll deutlich machen, daß bei der TBIAb-Bestimmung unterschiedliche Antikörper eingehen können und die Bestimmung im klinischen Verlauf nicht immer für prognostische Fragestellungen geeignet ist.

5.0 Zusammenfassung

Um die Bedeutung des TBIAb und des modifizierten Suppressionstestes nach Alexander für die Vorhersage des klinischen Verlaufs bei Morbus Basedow zu ermessen, untersuchten wir die Korrelation dieser beiden Parameter am Ende einer 12-monatigen thyreostatischen Therapie bei 66 Patienten. Bei 44 (67%) lagen übereinstimmende Ergebnisse (positiver Suppressionstest und negatives TBIAb oder negativer Suppressionstest und positives TBIAb) vor.

Bei dem Vergleich beider Parameter mit dem weiteren klinischen Verlauf ergaben sich relativ niedrige Spezifitäten und Sensitivitäten zu allen Zeitpunkten für beide Tests, mit der Ausnahme einer relativ hohen Spezifität des TBIAb für den klinischen Status nach 2 Monaten. Es scheint, daß ein Verschwinden der TSH-Rezeptor-Antikörper ein relativ guter Indikator für eine Remission innerhalb der nächsten 2 Monate ist.

Bei der Untersuchung der Patientengruppe, die das Merkmal negativer Suppressionstest am Therapieende aufwiesen, trat in 80% ein Rezidiv in den nächsten 10 Monaten auf. Patienten mit dem Merkmal positives TBIAb am Therapieende rezidierten in 73% der Fälle innerhalb der nächsten 10 Monate.

Allerdings rezidivieren Patienten trotz negativem TBIAb oder positivem Suppressionstestes und es bleiben Patienten in Remission, obwohl TBIAb positiv und der Suppressionstest negativ war. Diese widersprüchlichen Befunde werden vor dem Licht neuerer Erkenntnisse zur Pathogenese des Morbus Basedow diskutiert. Nach dieser Untersuchung sind beide Parameter relativ schlechte Methoden, um Remission oder Rezidiv für längere Zeiträume vorherzusagen.

Die Kombination von negativem Suppressionstest und positivem TBIAb zeigt für eine kleine Untergruppe eine höhere Rezidivrate nach 2 Monaten im Vergleich zur Gesamtgruppe an.

Diese Ergebnisse müssen aber aufgrund der geringen Fallzahl als sehr vorläufig angesehen werden. Endgültige Aussagen können nur von Multicenter-Studien erwartet werden, die die nötige Fallzahl erreichen und langfristige Erfahrungen an größeren Patientenkollektiven sammeln können.

6.0 Literatur

1. C.H. Parry
Enlargement of the Thyroid Gland in Connection with Enlargement or Palpitation of the Heart.
in: Collections from the unpublished Medical Papers of the Late Caleb Hillier Parry, Vol. 2, Underwoods London, p. 111, 1825
2. R.J. Graves
Clinical Lectures.
London Med Surg J 7: 513, 1835
3. C.A. von Basedow
Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle.
Wschr f d ges Heilkunde 6: 197, 1840
- 3a. A. Papazolu
Contributions à l'étude de la pathogenie de la maladie de Basedow.
Comptes rendus de la Soc. de Biologie 71: 671, 1911
4. J.M. McKenzie
The Long-Acting Thyroid Stimulator: Its Role in Graves' Disease.
Rec Progr Horm Res 23: 1, 1967
5. J.M. McKenzie, A. Williamson
Experience with the Bio-Assay of the Long-Acting Thyroid Stimulator.
J Clin Endocrinol Metab 26: 518, 1966
6. J.M. McKenzie
Studies on the Thyroid Activator of Hyperthyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 21: 635, 1961
7. A. Noguchi, H. Kurihara, S. Sato
Clinical Studies on the Long-Acting Thyroid Stimulator.
J Clin Endocrinol Metab 24: 160, 1964
8. A. Pinchera, M.G. Pinchera, J.B. Staubury
Thyrotropin and Long-Acting Thyroid Stimulator Assays in Thyroid Disease.
J Clin Endocrinol Metab 25: 189, 1965
9. L. Carneiro, K.J. Dorrington, D.S. Munro
Relation between Long-Acting Thyroid Stimulator and Thyroid Function in Thyrotoxicosis.
Lancet II: 878, 1966
10. L.M. Lipman, D.E. Green, N.J. Snyder, J.C. Nelson, D.H. Solomon
Relationship of Long-Acting Thyroid Stimulator to the Clinical Features and Course of Graves' Disease.
Am J Med 43: 486, 1967
11. J.P. Kriss, V. Pleshakov, A.L. Rosenblum, M. Holderness, G. Sharp, R. Utiger
Studies on the Pathogenesis of the Ophthalmopathy of Graves' Disease.
J Clin Endocrinol Metab 27: 582, 1967

12. M. Bonnyns, N. Demester-Mirkine, R. Calay, P.A. Bastenis
Evaluation of the Relationship between Long-Acting Thyroid Stimulator,
Clinical and Biological Thyrotoxicosis and Exophthalmos.
Acta Endocr (Kbh) 58: 581, 1968
13. I.J. Chopra, D.H. Solomon, N.P. Limberg
Specificity of Bioassay of LATS.
Clin Res 18: 120, 1970
14. G. Hennemann, A. Dolman, R. Docter, A. De Reus, J. v. Zijl
Dissociation of Serum LATS Activity and Hyperfunction and Autonomy of
the Thyroid Gland in Graves' Disease.
J Clin Endocrinol Metab 40: 935, 1975
15. Y. Shishiba, T. Shimzu, S. Yoshimura, K. Shizume
Direct Evidence for Human Thyroidal Stimulation by LATS-Protector.
J Clin Endocrinol Metab 36: 517, 1973
16. H. Schleusener, P. Kotulla, I. Kruck, G. Kruck, D. Geissler, F. Adlkofer
Comparison and Evaluation of the Radio-Ligand Receptor-Assay and the
Mouse-Bioassay for the Detection of Human Thyroid Stimulating Immuno-
globulins.
in: *Thyroid Research (Proceedings of the 7th International Thyroid Con-
ference, Boston 1975)*, J. Robbins, L.E. Braverman (eds.), Excerpta Me-
dica Publisher, Amsterdam, p. 414, 1976
17. J.M. McKenzie, M. Zakarija
A Reconsideration of a Thyroid-Stimulating Immunoglobulin as the Cause
of Hyperthyroidism in Graves' Disease.
J Clin Endocrinol Metab 42: 778, 1976
18. H. Bliddal, K. Bech, P.H. Petersen, K. Siersbaek-Nielsen, T. Friis
Evidence of a Correlation between Thyrotrophin Receptor Binding Inhibi-
tion and Thyroid Adenylate Cyclase Activation by Immunoglobulins in
Graves' Disease before and during Long-Term Antithyroid Treatment.
Acta Endocr (Kbh) 101: 35, 1982
19. A. Sugeno, A. Kidd, V.V. Row, R. Volpé
Correlation between Thyrotrophin-Displacement Activity and Human Thyroid-
Stimulating Activity by Immunoglobulins from Patients with Graves' Di-
sease and Other Thyroid Disorders.
J Clin Endocrinol Metab 48: 398, 1979
20. E. Macchia, G.F. Fenzi, F. Monzani, F. Lippi, P. Vitti, L. Grasso,
L. Bartalena, L. Baschieri, A. Pinchera
Comparison between Thyroid Stimulating and TSH-Binding Inhibiting Immu-
noglobulins of Graves' Disease.
Clin Endocrinol (Oxf) 15: 175, 1981
21. G.S. Ginsberg, M.H. Hourani, S.A. Gharbo, F.S. Askar
The Thyrotrophin-binding Inhibitory Immunoglobulin (TBII) Assay in the
Diagnosis and Management of Graves' Disease.
J Clin Immunoassay 6: 3 Suppl 33, 1983

22. C.A. Hardisty, P. Kendall-Taylor, S. Atkinson, H. Humphries, D.S. Munro
The Assay of Graves' Immunoglobulins: A Comparison of Different Methods.
Clin Endocr 18: 637, 1983
23. P.M. Schumm
Retrospektive Studie zur Frage der konservativen Therapie der Hyperthyreose.
Dissertation, Frankfurt am Main, 1979
24. A. Labhart
Die Schilddrüse.
in: A. Labhart: Klinik der Inneren Sekretion, 3. Auflage, Springer
- Berlin - Heidelberg - New York 1978
25. M.A. Greer, H. Kammer, D.J. Bouma
Short-Term Antithyroid Drug Therapy for the Thyrotoxicosis of Graves' Disease.
N Engl J Med 297: 173, 1977
26. N.C. Thalassinou, N.W. Oakley, T.R. Fraser
Five-Year-Follow-Up of Thyrotoxicosis Treated with Antithyroid Drugs.
Endokrinologie 63, Heft 3: 325, 1974
27. D. Reinwein
Neuere Gesichtspunkte in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen.
Krankenhausarzt 49 (2): 69, 1976
28. J. Hermann
Thyreostatika.
Med Klin 73: 1146, 1978
29. K. Hackenberg
Ergebnisse der konservativen Hyperthyreosebehandlung.
Untersuchungen zur Rezidivneigung.
Inn Med 4: 310, 1977
30. A. Foldenauer, P. Böhm
Über die Dauer medikamentöser Hyperthyreosebehandlung.
Dtsch med Wschr 100: 678, 1975
31. R.P. Uller, A.J. Van Herle
Effect of Therapy on Serum Thyroglobulin Levels in Patients with Graves' Disease.
J Clin Endocrinol Metab 46: 747, 1978
32. UCLA Conference
Autoimmune Thyroid Diseases - Graves' and Hashimoto's.
Ann Intern Med 88 (3): 379, 1978
33. U. Feldt-Rasmussen, K. Bech, J. Date, S. Thyme, P. Hylthoft-Petersen, K. Johansen
A Prospective Study of the Differential Changes in Serum Thyroglobulin and Its Autoantibody during Propylthiouracil or Radioiodine Therapy of Patients with Graves' Disease.
Acta Endocrinol (Kbh) 99: 379, 1982

34. V. Pezzino, P. Cozzani, S. Filetti, A. Galbiati, E. Lisi, S. Squatrito, R. Vigneri
A Radioimmunoassay for Human Thyroglobulin: Methodology and Clinical Applications.
Eur J Clin Invest 7: 503, 1977
35. V. Feldt-Rasmussen
Serum Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies in Thyroid Diseases
Pathogenic and Diagnostic Aspects.
Allergy 38: 369, 1983
36. R.D. Hesch, A. v. z. Mühlen, J. Köbberling
T₃-Levels and the TRH-Test in the Early Phase of Treatment of Thyrotoxicosis with Antithyroid Drugs.
Acta Endocr (Kbh) Suppl 184: 74, 1974
37. A. v. z. Mühlen, R.D. Hesch, J. Köbberling
The TRH-Test in the Course of Treatment of Hyperthyroidism.
Clin Endocr 4: 165, 1975
38. J. Goldstein, L. Vanhaelst, M. Camus, D. Glinioer
Paradoxical Modulation of Thyrotrope Responsiveness to TRH during the Treatment of Thyrotoxic Patients: Apparent Absence of Feed-Back Regulation.
Horm Metab Res 8: 128, 1976
39. D. Emrich, V. Bay, P. Freyschmidt, K. Hackenberg, J. Herrmann, A. v. z. Mühlen, C.R. Pickardt, C. Schneider, P.C. Scriba, P. Stubbe
Therapie der Schilddrüsenüberfunktion.
Dtsch med Wschr 102: 1261, 1977
40. H.-J. Heberling, W. Heilmann, J. Gauer, G. Müller, J. Loebe, D. Gottschild
Therapiekontrolle der Hyperthyreose, Vergleich von in-vitro- und in-vivo-Methoden.
Z Ges Inn Med 32 (7): 109, 1977
41. P. Reed Larsen
Thyroid-Pituitary Interaction: Feedback Regulation of Thyrotropin Secretion by Thyroid Hormones.
N Engl J Med 306 (1): 23, 1982
42. I. Greenwald
Epidemiologic Aspects of Thyrotoxicosis.
Acta Endocr (Kbh) 51: 57, 1966
43. A.W.H. Evans, J.C. Woodrow, C.D.M. McDougall, A.R. Chew, R.W. Evans
Antibodies in the Families of Thyrotoxic Patients.
Lancet I: 636, 1967
44. J.M. McKenzie
Humoral Factors in the Pathogenesis of Graves' Disease.
Physiol Review 48: 252, 1968

45. S.C. Werner, D. Wegelius, K.C. Hsu
Immune Responses in Stroma and Basement Membranes of the Graves' Disease Thyroid (IgM, IgE, IgG and Complement).
Trans Assoc Am Physicians 84: 139, 1971
46. J.M. Charcot
Pathologie Interne.
Gazette Médical de Paris 11: 583, 1856
47. D.F.B. Char, V.C. Kelley
Serum Antibody and Protein Studies Following Adrenalectomy in Rabbits.
Proc Soc Exp Biol Med 109: 599, 1962
48. W.D. Alexander, R.M. Harden, J. Shimmins
Emotion and Non-Specific Infection as Possible Aetiological Factors in Graves' Disease.
Lancet II: 196, 1968
49. S. Leibowitz, R.S. Schwartz
Malignancy as a Complication of Immunosuppressive Therapy.
Adv Intern Med 17: 95, 1971
50. D.D. Adams, H.D. Purves
Abnormal Responses in the Assay of Thyrotrophin.
Proc Univ Otago Med Sch 34: 11, 1956
51. J.P. Kriss, V. Pleshakov, J.R. Chien
Isolation and Identification of the Long-Acting Thyroid Stimulator and Its Relation to Hyperthyroidism and Circumscribed Pretibial Myxedema.
J Clin Endocrinol Metab 24: 1005, 1964
52. J.C. Meek, A.E. Jones, V.L. Lewis, W.P. Vanderlaan
Characterization of the Long-Acting Thyroid Stimulator of Graves' Disease.
Proc Nat Acad Sci 52: 342, 1964
53. K.J. Dorrington, D.S. Munro, J. Carneiro
Reduction of Gamma Globulin with Long-Acting Thyroid Stimulator.
Lancet II: 889, 1964
54. J.M. McKenzie
The Gamma Globulin of Graves' Disease: Thyroid Stimulating by Fraction and Fragment.
Trans Assoc Am Physicians 78: 174, 1965
55. B.R. Smith, K.J. Dorrington, D.S. Munro
The Thyroid-Stimulating Properties of Long-Acting Thyroid Stimulator γ G-Globulin Subunits.
Biochim Biophys Acta 192: 277, 1969
56. S.W. Manley, J.B. Bourke, R.W. Hawker
The Thyrotrophin Receptor in Guinea-Pig Thyroid Homogenate Interaction with the Long-Acting Thyroid Stimulator.
J Endocrinology 61: 437, 1974

57. H. Schicha, D. Emrich
Immunogene und nicht immunogene Hyperthyreose.
Dtsch med Wschr 108: 6, 1983
58. H. Schleusener, K. Joseph, J. Mahlstedt, P. Kotulla, U. Bogner, B. Wenzel, H. Meinhold
Differences between Immunogenic Toxic Diffuse Goiter (Graves' Disease) and Goiter with Disseminated Autonomy. Preliminary Results.
J molec Med 4: 177, 1980
59. H. Schleusener, P. Kotulla
Die Bestimmung schilddrüsenstimulierender Antikörper.
Dtsch med Wschr 108: 967, 1983
60. E.D. Mukhtar, B.R. Smith, G.A. Pyle, R. Hall, P. Vice
Relation of Thyroid-Stimulating Immunoglobulins to Thyroid Function and Effects of Surgery, Radioiodine, and Antithyroid Drugs.
Lancet I: 713, 1975
61. R. Clague, E.D. Mukhtar, G.A. Pyle, J. Nutt, F. Clark, M. Scott, D. Evered, B.R. Smith, R. Hall
Thyroid-Stimulating Immunoglobulins and the Control of Thyroid Function.
J Clin Endocrinol Metab 43: 550, 1976
62. T.F. Davies, P.P.B. Yeo, D.C. Evered, F. Clark, B.R. Smith, R. Hall
Value of Thyroid-Stimulating-Antibody Determinations in Predicting Short-Term Thyrotoxic Relapse in Graves' Disease.
Lancet I: 1181, 1977
63. H. Schleusener, P. Kotulla, R. Finke, H. Sörje, H. Meinhold, F. Adlkofer, K.W. Wenzel
Relationship between Thyroid Status and Graves' Disease-Specific Immunoglobulins.
J Clin Endocrinol Metab 47: 379, 1978
- 63a. B.R. Smith, R. Hall
Thyroid-Stimulating Immunoglobulins in Graves' Disease.
Lancet II: 427, 1974
64. H. Schleusener, R. Finke, P. Kotulla, K.W. Wenzel, H. Meinhold, H.D. Roedler
Determination of Thyroid-Stimulating Immunoglobulins (TSI) during the Course of Graves' Disease. A Reliable Indicator for Remission and Persistence of this Disease?
J Endocrinol Invest 2: 155, 1978
65. J. O'Donnell, K. Trokovdes, J. Silverberg, V. Row, R. Volpé
Thyrotropin Displacement Activity of Serum Immunoglobulins from Patients with Graves' Disease.
J Clin Endocrinol Metab 46: 770, 1978

66. K. Endo, K. Kasagi, J. Konishi, K. Ikekubo, T. Okuno, Y. Takeda, T. Mori, K. Torizvka
Detection and Properties of TSH-Binding Inhibitor Immunoglobulins in Patients with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis.
J Clin Endocrinol Metab 48: 572, 1979
67. G. Fenzi, K. Hashizume, C.P. Roudebush, L.J. De Groot
Changes in Thyroid-Stimulating Immunoglobulins during Antithyroid Therapy.
J Clin Endocrinol Metab 48: 572, 1979
68. Y. Ozawa, R.B. Maciel, I.J. Chopra, D.H. Solomon, G.N. Beall
Relationships Among Immunoglobulin Markers in Graves' Disease.
J Clin Endocrinol Metab 48: 381, 1979
69. R. Docter, G. Bos, T.J. Visser, G. Hennemann
Thyrotrophin Binding Inhibiting Immunoglobulins in Graves' Disease before, during and after Antithyroid Therapy, and Its Relation to Long-Acting Thyroid Stimulator.
Clin Endocr 12: 143, 1980
70. A.M. McGregor, B.R. Smith, R. Hall, M.M. Petersen, M. Miller, P.J. Dewar
Prediction of Relapse in Hyperthyroid Graves' Disease.
Lancet I: 1101, 1980
71. C.S. Teng, R.T.T. Yeung
Changes in Thyroid-Stimulating Antibody Activity in Graves' Disease Treated with Antithyroid Drug and Its Relationship to Relapse: A Prospective Study.
J Clin Endocrinol Metab 50: 144, 1980
72. H. Bliddal, C.Kirkegaard, K. Siersbaek-Nielsen, T. Friis
Prognostic Value of Thyrotrophin Binding Inhibiting Immunoglobulins (TBI) in Longterm Antithyroid Treatment, ¹³¹I Therapy Given in Combination with Carbimazole and in Euthyroid Ophthalmopathy.
Acta Endocr (Kbh) 98: 364, 1981
73. C.A. Hardisty, L. Hanford, D.S. Munro
The Prediction of Relapse after Drug Treatment of Graves' Disease by Assay of Long Acting Thyroid Stimulator-Protector (LATS-P).
Clin Endocr 14: 509, 1981
74. R. Finke, P. Kotulla, B. Wenzel, U. Bogner, H. Meinhold, H. Schleusener
Klinische Bedeutung der Bestimmung von schilddrüsenstimulierenden Antikörpern.
Dtsch med Wschr 106: 38, 1981
75. A.A.R. Grossage, J.C.W. Crawley, S. Copping, D. Hinge, R.L. Himsworth
Graves' Disease: Thyroid Function and Immunologic Activity.
J Nucl Med 23: 973, 1982
76. F.A. Karbsson, P.A. Dahlberg
Thyroid Stimulating Antibodies (TSAb) in Patients with Graves' Disease Undergoing Antithyroid Drug Treatment. Indicators of Activity of Disease.
Clin Endocr 14: 579, 1981

77. M Zakarija, J.M. McKenzie, K.Banovac
Clinical Significance of Assay of Thyroid-Stimulating Antibody in Graves' Disease.
Ann intern Med 93: 28, 1980
78. G.E. Silverstein, G. Burke
Thyroid Suppressibility and Long-Acting Thyroid Stimulator in Thyrotoxicosis.
Arch Intern Med 126: 615, 1970
79. R. Hackenberg, R. Schneider, D. Reinwein
Thyroidal Suppressibility and Thyroglobulin Antibodies during Treatment of Thyrotoxicosis with Antithyroid Drugs.
Acta Endocr (Kbh) Suppl 159: 9, 1972 (Abstr.)
80. E.T. Wong, R.P. Doe
Suppressibility of Thyroid Function Despite High Levels of Long-Acting Thyroid Stimulator.
Ann intern Med 76: 77, 1972
81. D.D. Adams, T.H. Kennedy, R.D.H. Stewart
Correlation between Long-Acting Thyroid Stimulator Protector Level and Thyroid ¹³¹I Uptake in Thyrotoxicosis.
Brit Med J 2: 199, 1974
82. N. Kuzuya, S.C. Chiu, H. Ikeda, H. Uchimura, K. Ho, N. Nagataki
Correlation between Thyroid Stimulators and 3,5,3'-Triiodothyronine Suppressibility in Patients during Treatment for Hyperthyroidism with Thionamide Drugs: Comparison of Assays by Thyroid-Stimulating and Thyrotropin-Displacing Activities.
J Clin Endocrinol Metab 48: 706, 1979
83. M.A. Greer, G.E. Smith
Method for Increasing the Accuracy of the Radioiodine Uptake as a Test for Thyroid Function by the Use of Desiccated Thyroid.
J Clin Endocr 14: 1374, 1954
84. S.C. Werner, M. Spooner
A New and Simple Test for Hyperthyroidism Employing L-Triiodothyronine and 24 Hour ¹³¹I-Uptake Method.
Bull N Y Acad Med 31: 137, 1955
85. P. Auger, G. Saucier, R. Drouin, et al.
Test de Suppression Thyroïdienne.
Canad Med Assoc J 93: 962, 1965
86. C.E. Cassidy
Use of a Thyroid Suppression Test as a Guide to Prognosis of Hyperthyroidism Treated with Antithyroid Drugs.
J Clin Endocr 25: 155, 1965
87. W.D. Alexander, R.M. Harden, J. Shimmins
Thyroidal Suppression by Triiodothyronine as a Guide to Duration of Treatment of Thyrotoxicosis with Antithyroid Drugs.
Lancet 2: 1041, 1966

88. W.D. Alexander, R.M. Harden
Factors Affecting Thyroidal Suppressibility by Triiodothyronine during Treatment of Thyrotoxicosis with Antithyroid Drugs, in W.J. Irvine (ed): Thyrotoxicosis
Baltimore, Williams & Wilkins Co., p. 99, 1967
89. G. Burke
The Triiodothyronine Suppression Test
Amer J Med 42: 600, 1967
90. W.D. Alexander, R.M. Harden, J. Shimmins, et al.
Development of Thyroidal Suppression by Triiodothyronine during Six Months' Treatment of Thyrotoxicosis with Antithyroid Drugs.
J Clin Endocr 27: 1682, 1967
91. W.D. Alexander, R.M. Harden, J. Shimmins et al.
Treatment of Thyrotoxicosis Based on Thyroidal Suppressibility.
Lancet II: 681, 1967
92. W.D. Alexander, R.M. Harden, D. McLarty, et al.
Thyroidal Suppressibility after Stopping Long-Term Treatment of Thyrotoxicosis with Antithyroid Drugs.
Metabolism 18: 58, 1969
93. I.J. Chopra, D.H. Solomon, D.E. Johnson et al.
Lack of Correlation of Thyroid Suppressibility and Serum LATS Levels in Graves' Disease.
Vortrag bei der American Thyroid Association, 1969
94. E.T. Wong, R.P. Doe
Suppressibility of Thyroid Function despite High Levels of Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS).
Vortrag bei der American Thyroid Association, 1969
95. I.J. Chopra, D.H. Solomon, D.E. Johnson, et al.
Dissociation of Serum LATS Content and Thyroid Suppressibility during Treatment of Hyperthyroidism.
J Clin Endocr 30: 524, 1970
96. R.M. Harden, J.M. McKenzie, D. McLarty et al.
Thyroid Suppressibility and Serum LATS in Patients Treated with Antithyroid Drugs for Thyrotoxicosis.
Vortrag bei der sechsten Internationalen Schilddrüsenkonferenz, Wien, 1970
97. I. Hales, J. Stiel, T. Heap, T. Reeve, J. Myhill
Prediction of the Long-Term Results of Antithyroid Drug Therapy for Thyrotoxicosis.
J Clin Endocr 29: 998, 1969
98. J.A. Wils, P.W.C. Kloppenberg
Evaluation of the T3 Suppression Test in the Treatment of Graves' Disease.
Eur J Clin Invest 1: 90, 1970

99. W.D. Alexander, D.G. McLarty, J. Robertson, J. Shimmins, B.E.W. Brownlie, R.M. Harden, A.R. Patel
Prediction of the Long-Term Results of Antithyroid Drug Therapy for Thyrotoxicosis.
J Clin Endocr 30: 540, 1970
100. C.E. Cassidy
Thyroid Suppression Test as Index of Outcome of Hyperthyroidism Treated with Antithyroid Drugs.
Metabolism 19: 745, 1970
101. R.C. Lowry, D. Lowe, D.R. Hadden, D.A.D. Montgomery, J.A. Weaver
Thyroid Suppressibility: Follow-up for Two Years after Antithyroid Treatment.
Brit Med J 2: 19, 1971
102. A. Foldenauer, P. Böhm
Über die Dauer medikamentöser Hyperthyreosebehandlung.
Dtsch med Wschr 97: 604, 1972
103. K. Hackenberg, K.R. Schneider, D. Reinwein
Über die Supprimierbarkeit der Schilddrüse während der medikamentösen Hyperthyreosebehandlung.
Dtsch med Wschr 97: 1264, 1972
- 103a. K. Hackenberg, D. Reinwein, K. Schemmel
Rezidivhäufigkeit methimazolbehandelter Hyperthyreosen und Suppressibilität der Schilddrüse.
Münch med Wschr 115: 2216, 1973
104. W.D. Alexander, D.G. McLarty, P. Horton, A.D. Pharmakiotis
Sequential Assessment during Drug Treatment of Thyrotoxicosis.
Clin Endocr 2: 43, 1973
105. D.G. McLarty, W.D. Alexander
Assessment of Thyroid Function during and after Treatment of Thyrotoxicosis.
J Clin Pathol 28: 251, 1975
106. A.W.G. Goolden, E.D. Williams, N.C. Thalassinou
Studies of Thyroid Function Using $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ in Thyrotoxic Patients during Treatment with Antithyroid Drugs.
Clin Endocr 2: 65, 1973
107. L. Wartowski
Low Remission after Therapy for Graves' Disease. Possible Relation of Dietary Iodine with Antithyroid Therapy Results.
J Am med Ass 26: 1083, 1973
108. W. Meng, E. Männchen, H. Stowhas, S. Meng, M. Ventz, R. Hampel
Prüfung der Schilddrüsenregulation - ein Hilfsmittel bei der Führung der medikamentösen Hyperthyreosebehandlung.
Dt Gesundh-Wesen 30: 2187, 1975

109. E. Kleinau
Läßt der T₃-Suppressionstest während antithyroidaler Behandlung von Hyperthyreosen eine prognostische Aussage zu?
Dt Gesundh-Wesen 31: 359, 1976
110. D.W. Slingerland, J.S. Sullivan, E.E. Dell, B.A. Burrows
Thyroid Suppression Tests during Drug Treatment of Hyperthyroidism.
Clin Endocr 5: 415, 1976
111. W. Van't Hoff, G.G. Pover, P.L. Drury
Technetium Uptake in the Management of Thyrotoxicosis.
Clin Endocr 8: 327, 1978
112. M. Yamamoto, T. Igarashi, S. Kimura, S. Tsukamoto, K. Togawa, E. Ogata
Thyroid Suppression Test and Outcome of Hyperthyroidism Treated with Antithyroid Drugs and Triiodothyronine.
J Clin Endocrinol Metab 48: 72, 1979
113. J. Leclere, M. Ueda, P. Hartemann, J.J. Maureira, R. Mizrahi, A. Zannetti, M. Weyland, D. Vaillant
Traitement de l'Hyperthyroïdie par les Antithyroïdiens de Synthèse: Valeur Pronostique de la Captation Thyroïdienne Précoce (Recul de 4 Ans).
Annales d'Endocrinologie (Paris) 41: 95, 1980
114. T.J. Wilkin, T.E. Isles, J. Crooks, A. Gunn, J. Swanson-Beck
Patterns of change in the early (20 Minute) Radioiodine Uptake during Carbimazole Treatment for Graves' Disease and their Relationship to Outcome.
J Clin Endocrinol Metab 52: 1067, 1981
115. M. Yamamoto, Y. Totsuka, J. Kojima, N. Yamashita, K. Togawa, N. Sawaki, E. Ogata
Outcome of Patients with Graves' Disease after Long-Term Medical Treatment Guided by Triiodothyronine (T₃) Suppression Test.
Clin Endocr 19: 467, 1983
116. W. Meng, H. Stöwhas, E. Männchen, A. Weber, M. Ventz, R. Hampel, S. Meng, B. Jäger
Prospektive Studie zur Frage der Erkennung einer Remission und zur Einschätzung der Prognose bei thyreostatisch behandelter Hyperthyreose.
Dt Gesund-Wesen 38: 365, 1983
117. International Atomic Energy Agency (IAEA) Special Report No. 7:
Thyroid Radionuclide Uptake Measurements, Report of a Panel Convened by IAEA.
Brit J Radiol 46: 58, 1973
118. S. Chervu, L.R. Chervu, P.N. Goodwin, M.D. Blaufox
Thyroid Uptake Measurements with I-123: Problems and Pitfalls: Concise Communication.
J Nucl Med 23: 667, 1982

119. W.N.P. Lee, P.D. Mpanias, R.J. Wimmer, M.A. Greenfield, S.A. Kaplan
Use of I-123 in Early Radioiodine Uptake and its Suppression in
Children and Adolescents with Hyperthyroidism.
J Nucl Med 19: 985, 1978
120. E.B. Astwood
Chemotherapy of Hyperthyroidism.
The Harvey Lectures, Lancaster, Pa., The Science Press Printing Com-
pany, p. 195, 1944
121. I.D. Thomas, T.H. Oddie, J. Myhill
A Diagnostic Radioiodine Uptake Test in Patients Receiving Antithyroid
Drugs.
J Clin Endocr 20: 1601, 1960
122. S.A. Berson, R.S. Yalow
The Iodine Trapping and Binding Functions of the Thyroid.
J Clin Invest 34: 186, 1955
123. W.D. Alexander, D.A. Kontras, J. Crooks, et al.
Quantitative Studies of Iodine Metabolism in Thyroid Disease.
Quart J Med 31: 281, 1962
124. M.D. Harpen, J.A. Siegel, W.N. Lee, M.A. Greenfield
A New Method of Calculating Absolute Thyroid Activity in Intravenous
I-123 Uptake Tests.
Med Phys 7(6): 616, 1980
125. A.W.G. Goolden, H.I. Glass, D.J. Silvester
The Choice of a Radioactive Isotope for the Investigation of Thyroid
Disorders.
Brit J Radiol 41: 20, 1968
126. A.L. Fymat, M.A. Greenfield, W.N.P. Lee
Re: Thyroid Uptake Measurements with I-123: Problems and Pitfalls:
Concise Communication.
J Nucl Med 24 (7): 642, 1983
127. J.B. Richards, S.H. Ingbar
The Effects of Propylthiouracil and Perchlorate on the Biogenesis of
Thyroid Hormone.
Endocrinology 65: 198, 1959
128. T. Yamada, N. Takasu, A. Sato, T. Aizawa, Y. Koizumi
Pituitary-Thyroid Feedback Regulation in Patients with Graves' Disease
during Antithyroid Drug Therapy.
J Clin Endocrinol Metab 54: 83, 1982
129. H. Gerber, H.J. Peter, F. Ramelli, E. Miloni, M.P. König, H. Studer,
R. Berchtold, E. Gensenhäger
Autonomie und Heterogenität der Follikel in der euthyreoten und hyper-
thyreoten menschlichen Knotenstruma: die Lösung alter Rätsel?
Schweiz med Wschr 113(34): 1178, 1983

130. B. Fontana, G. Curti, A. Biggi, G. Fresco
The Incidence of Hypothyroidism after Radioactive Iodine (^{131}I) Therapy for Autonomous Hyperfunctioning Thyroid Nodules Evaluated by Means of Lifetable Method.
J nucl Med 24: 85, 1980
131. H. Gerber
Der autonome TSH-unabhängige Jodstoffwechsel in den Einzelfollikeln der Rattenschilddrüse.
Dissertation, Bern, 1977
132. M.A. Greer, K. Inoue, A. Kajihara, C.F. Allen
Paradoxical Increase in Acute Thyroid Radioiodine Accumulation Following Hypophysectomy in Iodine deficient rats.
Endocrinology 87: 1094, 1970
133. E. Miloni, H. Studer
Functional and Morphologic Particularities of the Autonomous Follicles in Human Goiters.
J mol Med 4, 7, 1980
134. H.D. Purves
Control of Thyroid Function.
in R. Pitt-Rivers, W.H. Trotter (eds.): The Thyroid Gland.
Vol. 2, p. 1, Butterworths, London, 1964
135. H. Studer, F. Gebel
Toxic Multinodular Goiter.
In S.H. Ingbar, L.E. Braverman (eds.): The Thyroid Gland.
J.B. Lippincott, New York (im Druck)
136. L. Van Middlesworth
Thyroxine Accumulation in Thyroids of Hypophysectomized Rats.
Endocrinology 84: 375, 1969
137. J. Wöhler, H.G. Heinze, C.R. Pickardt, F. Erhardt, P.C. Scriba
Eine neue risikolose Methode zur Diagnostik dekompensierter autonomer Adenome der Schilddrüse.
Dtsch med Wschr 99: 1240, 1974
138. M.A. Greer
The Effect of Endogenous Activity of Feeding Desiccated Thyroid to Normal Human Subjects.
N Engl Med 244: 385, 1951
139. S.C. Werner, H. Hamilton, M. Nemeth
Graves' Disease: Hyperthyroidism or Hyperpituitarism?
J Clin Endocrinol Metab 14: 1374, 1952
140. M.A. Greer, H. Schull
A Quantitative Study of the Effect of Thyrotropin upon the Thyroidal Secretion Rate of Euthyroid and Thyrotoxic Subjects.
J Clin Endocrinol Metab 17: 1030, 1957

141. H. Schleusener
Neuere Aspekte der medikamentösen Behandlung der Basedow-Hyperthyreose.
Therapiewoche 32: 1002, 1982
142. R. Volpé, N.R. Farid, Ch. v. Westarp, V.V. Row
The Pathogenesis of Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis.
Clin Endocr 3: 239, 1974
143. C.R. Strakosch, B.E. Wenzel, V.V. Row, R. Volpé
Immunology of Autoimmune Thyroid Disease.
N Engl J Med 307(24): 1499, 1982
144. P.W. Horton, W.T. Millar, D.G. McLarty, W.D. Alexander
Iodine Organification Defect Following Treatment of Thyrotoxicosis
with Antithyroid Drugs.
Clin Endocr 4 (4): 357, 1975
145. T.J. Wilkin, J. Swanson-Beck, J. Crooks, T.E. Isles, H. Gunn
Time and Tides in Graves' Disease: Their Implications in Predicting
Outcome of Treatment.
Br Med J 1: 88, 1979
146. A. Foldenauer, F. Marquardt
Über den Wert des Suppressionstestes für die prognostische Beurteilung
medikamentös behandelter Hyperthyreosen.
Dtsch med Wschr 100: 678, 1975
147. K. Hackenberg, D. Reinwein
Kontrollierte Hyperthyreosetherapie.
Ergebn inn Med Kinderh 37: 20, 1975
148. T.J. Wilkin, J. Swanson-Beck, A. Gunn, M. Al Moussah, T.E. Isles,
J. Crooks
Autoantibodies in Thyrotoxicosis: A Quantitative Study of their Be-
haviour in Relation to the Course and Outcome of Treatment.
J Endocrinol Invest 3: 5, 1980
149. B. Rapoport, N.A. Takai, S. Filetti
Evidence for Species Specificity in the Interaction between Thyrotropin
and Thyroid-Stimulating Immunoglobulin and their Receptor in Thyroid
Tissue.
J Clin Endocrinol Metab 54: 1059, 1982
150. J. Biro
Thyroid-Stimulating Antibodies in Graves' Disease and the Effect of
Thyrotrophin-Binding Globulins on their Determination.
Journal of Endocrinology 92: 175, 1982
151. A.M. McGregor, B.R. Smith, R. Hall, P.N. Collins, G.F. Bottazzo,
M.M. Petersen
Specificity of the Immunosuppressive Action of Carbimazole in Graves'
Disease.
Brit Med J 284: 1750, 1982

152. A.M. McGregor, M.M. Petersen, S.M. McLachlan, P. Rooke, B.R. Smith, R. Hall
Carbimazole and the Autoimmune Response in Graves' Disease.
N Engl J Med 303: 302, 1980
153. R. Jansson, P.A. Dahlberg, H. Johansson, B. Lindström
Intrathyroidal Concentrations of Methimazole in Patients with Graves' Disease.
J Clin Endocrinol Metab 57: 129, 1983
154. T. Hanafusa, R. Pujol-Borrell, L. Chiovato, R.C.G. Russell, D. Doniach, G.F. Bottazzo
Aberrant Expression of HLA-DR Antigen on Thyrocytes in Graves' Disease: Relevance for Autoimmunity.
Lancet II: 1111, 1983
155. G.F. Bottazzo, R. Pujol-Borrell, T. Hanafusa, M. Feldmann
Role of Aberrant HLA-DR Expression and Antigen Presentation in Induction of Endocrine Autoimmunity.
Lancet II: 1115, 1983
156. A.N. Barclay, D.W. Mason
Graft Rejection and Ia Antigens - paradox resolved.
Nature 303: 382, 1983
157. R. Pujol-Borrell, T. Hanafusa, L. Chiovato, G.F. Bottazzo
Lectin-Induced Expression of DR Antigen on Human Cultured Follicular Thyroid Cells.
Nature 304: 71, 1983
158. S.M. McLachlan, A.M. Dickinson, A. Malcolm, J.R. Farndon, E. Young, S.J. Proctor, B.R. Smith
Thyroid Autoantibody Synthesis by Cultures of Thyroid and Peripheral Blood Lymphocytes. I. Lymphocyte Markers and Response to Pokeweed Mitogen.
Clin exp Immunol 52: 45, 1983
159. S.M. McLachlan, J. Fawcett, M.C. Atherton, P. Thompson, P. Baylis, B.R. Smith
Thyroid Autoantibody Synthesis by Cultures of Thyroid and Peripheral Blood Lymphocytes. II. Effect of Thyroglobulin on Thyroglobulin Antibody Synthesis.
Clin Exp Immunol 52: 620, 1983
160. H. Schleusener, J. Hensen, R. Finke, K. Badenhop, U. Bogner, K. Kopenhagen, P. Kotulla
Klinische Aussagefähigkeit des Radioliganden-Rezeptor-Versuches für TSH-Rezeptor Antikörper.
Akt Endokr Stoffw 5: 124, 1984
161. F. Pekonen, T. Mäkinen
The Interaction of Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulins with High and Low Affinity TSH Receptors.
Acta Endocrinol Suppl 251: 33, 1983

162. K. Bech, H. Bliddal, K. Siersbaek-Nielsen, K. Friis
Production of Non-Stimulatory TSH Receptor Blocking Immunoglobulins
in Graves' Disease after Radioiodine Administration.
Clin Endocrinol 17: 395, 1982
163. H.A. Drexhage, D. Doniach, G.F. Bottazzo, L. Bitensky
Detection and Clinical Significance of Antibodies Stimulating or
Blocking Thyroid Growth in Disorders of the Thyroid Gland.
In: E.D. Williams (ed.) Current endocrine concepts.
Holt-Saunders, London, p. 37, 1982
164. W.A. Valente, Z. Yavin, E. Yavin, E.F. Grollmann, M. Schneider, C.M.
Rotella, R. Zonefrate, R.S. Toccafondi, L.D. Kohn
Monoclonal Antibodies to the Thyrotropin Receptor: The Identification
of Blocking and Stimulating Antibodies.
J Endocrinol Invest 5: 293, 1982
165. I. Kobayashi, S. Maruta, M. Mori, H. Ishii, H. Ishihara, T. Iriuchiima,
M. Takahashi, Y. Shimomura, H. Fukuda
Studies on the T_3 Suppression Test by the 24-Hour Thyroidal $^{131}\text{-J}$ Up-
take in Patients with Graves' Disease: Comparison of the Effects of
Propylthiouracil and Methylmercaptoimidazole.
Endocrinol Japon 30 (4): 491, 1983
166. T. Yamada, Y. Koizumi, A. Sato, K. Hashizume, T. Aizawa, N. Takasu,
H. Nagata
Reappraisal of the 3,5,3'-Triiodothyronine-Suppression Test in the
Prediction of Long Term Outcome of Antithyroid Drug Therapy in Patients
with Hyperthyroid Graves' Disease.
J Clin Endocrinol Metab 58: 676, 1984
167. H. Immich
Medizinische Statistik
Schattauer Verlag, Stuttgart 1974
168. S.K. Beckner, R.O. Brady, P.H. Fishman
Reevaluation of the role of gangliosides in the binding and action of
thyrotropin.
Proc Natl Acad Sci USA 78: 4848, 1981

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bedanken

bei Herrn Prof. Dr. H. Schleusener

für die Überlassung des Themas

und die Anleitung in medizinischen Belangen

und bei allen Mitarbeitern der Schilddrüsenforschungsgruppe

für die stete Bereitschaft zur Diskussion.

L e b e n s l a u f

Klaus Badenhoop

geboren am 19. September 1955 in Berlin-Wilmersdorf als Sohn des Juristen Dr. iur. Walter Badenhoop und seiner Frau Gerda, geb. Thieme.

- | | |
|--------------------------|---|
| 1962 bis 1966 | Besuch der Nord-Schule, Berlin-Zehlendorf |
| 1966 | Übersiedlung nach Schwäbisch Hall und Besuch des
altsprachlichen Gymnasiums bei St. Michael |
| 1971 | Tod des Vaters |
| 1974 | Reifeprüfung mit großem Latinum und Graecum,
Leistungskursabschluß in Biologie und Geschichte
Anerkennung als Wehrdienstverweigerer und Zivildienst im
Psychiatrischen Landeskrankenhaus Weinsberg
Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes |
| 1976 | Beginn des Studiums der Humanmedizin in Heidelberg |
| 1977 | Wechsel an die Freie Universität Berlin |
| 1978 | Ärztliche Vorprüfung
Famulatur am Itete Lutheran Hospital, Tanzania |
| 1979 | 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Studienjahr an der Manchester University Medical School
als Stipendiat der Studienstiftung |
| 1980 | Abschluß mit dem "Third M.B.Ch.B." |
| 1981 | Famulatur am Stepping Hill Hospital, Stockport |
| 1982 | 2. Teil der Ärztlichen Prüfung |
| April 1982/
März 1983 | Praktisches Jahr in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie
und Neurologie im Klinikum Steglitz |
| Juni 1982 | Bestehen des amerikanischen Staatsexamens E.C.F.M.G.
(educational certificate for foreign medical graduates) |
| Mai 1983 | 3. Teil der Ärztlichen Prüfung |
| Juli 1983 | Approbation zum Arzt
anschließend wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Schild-
drüsenforschungsgruppe im Klinikum Steglitz der Freien Uni-
versität Berlin |
| Dezember 1983 | Heirat der Ärztin und Dipl.-Psych. Ursula-Maria Rahe. |

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen